TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYARBAKIR ÇADIRKENTTE KALAN ERİŞKİNLERDE TÜBERKÜLOZ TARAMA TESTİ OLARAK PPD VE QUANTİFERONUN KARŞILAŞTIRILMASI

Recep TEKİN

DOKTORA TEZİ

HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Günay SAKA

DİYARBAKIR- 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı AnabilimDalı Doktora öğrencisi Recep TEKİN'in hazırladığı "Diyarbakır Çadırkentte Kalan Erişkinlerde Tüberküloz Tarama Testi Olarak PPD ve Quantiferonun Karşılaştırılması" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek DoktoraTezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: …./…/20..

Danışman Prof. Dr. Günay SAKA _____

Jüri Üyeleri		İmza
Jüri Başkanı	.....	_____
Üye	.....	_____
Üye	.....	_____
Üye	.....	_____
Üye	.....	_____

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./…/…. tarih ve ….sayılı kararıyla onaylanmıştır.

…../…../……

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık BilimleriEnstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

..../...../2019

Recep TEKİN

TEŞEKKÜR

Halk Sağlığı doktora programı eğitimim ve tez süreci boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Günay SAKA'ya ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali CEYLAN'a başta olmak üzere doktora eğitimi boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında desteklerini benden esirgemeyen değerli dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum günden itibaren üzerimde emeği olan, beni büyüten ve yetiştiren anneme ve babama teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteğini hissettiğim, tez çalışması boyunca yanımda olan ve fedakârlık gösteren eşime ve sevgili oğullarıma teşekkür ederim.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından **TIP.16.009** numaralı proje ile desteklenmiştir.

Recep TEKİN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 1

KISALTMALAR 3

TABLOLAR 4

1. ÖZET 5

1.1 Türkçe Özet 5

1.2. Abstract 6

2. GİRİŞ VE AMAÇ 7

3. GENEL BİLGİLER 8

3.1. Savaş, Zorunlu Göç ve Sağlığa Etkileri 8

3.2. Olağan Dışı Durum Tanımlamaları 10

3.2.1. İnsan Eliyle Ortaya Çıkan Olağandışı Durumlar 10

3.2.2. Göç 11

3.2.3. Zorunlu Göç 12

3.2.4. Sığınma hakkı 12

3.2.5. Mülteci 12

3.2.6. Sığınmacı 123

3.3. Tüberküloz 13

3.3.1 Öykü ve Klinik Skorlama 14

3.3.2. Tüberkülin Deri Testi ve Değerlendirilmesi 15

3.3.3. Tüberkülin Deri Testinin Yalancı Pozitif Reaksiyon Verdiği Durumlar 16

3.3.4. Tüberkülin Deri Testinin Yalancı Negatif Reaksiyon Verdiği Durumlar 17

3.3.5. İnterferon Gamma Release Assay (IGRA) Testleri 19

3.3.6. QuantiFERON-TB Gold Plus Testi 19

3.3.7. T-SPOT. TB Test 21

3.3.8. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi 22

3.4. Hız İçeren Kavramlar 25
3.4.1. Geçerlilik 25
3.4.2. Duyarlık ve Seçicilik 27
3.4.3. Öngörü Değeri 29
3.4.4. Olabilirlik Oranı 32
3.4.5. ROC Eğrisi 33
3.4.6. İç Geçerlilik 36
3.4.7. Dış Geçerlilik 36
3.4.8. Güvenilirlik (Tutarlılık) 37
4. GEREÇ VE YÖNTEM 39
4.1. Araştırma Verilerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi 40
5. BULGULAR 41
6. TARTIŞMA 45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 49
8. KAYNAKLAR 50
9. EKLER 55
9.1. Etik Kurul Raporu 55
9.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 56
10. ÖZGEÇMİŞ 58
11. İNTİHAL RAPORU 59

KISALTMALAR

AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

ARB: Aside Dirençli Basil

BCG: Bacillus Calmette Guerin

CFP-10: Culture Filtrate Protein

ELISA: Enzyme-Linked ImmünoSorbent Assay

ESAT-6: Early Secreted Antigenic Target 6kDa Protein

IFN-γ: İnterferon Gamma

K : Kappa

LTBE: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

NTM: Non Tüberküloz Mikobakteri

ODD: Olağan Dışı Durum

PPD: Saflaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative)

RD1: Region of Difference 1

TB1: Tüberküloz Antijen Tüpü 1

TB2: Tüberküloz Antijen Tüpü 2

TB: Tüberküloz

TDT: Tüberkülin Deri Test

QFT-TBG: Quantiferon TB Gold

QFT-Plus: QuantiFERON-TB Gold Plus

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. TDT reaksiyonunu değerlendirme kriterleri 16
Tablo 2. TDT'nin yalancı negatif oldugu durumlar 18
Tablo 3. Tüberkülin Deri testi (TDT) ve QFT-Plus testlerinin işlevsel özellikleri ve performanslarının karşılaştırılması 21
Tablo 4. Geçerlilik değerlendirme düzeneği 26
Tablo 5. Akciğer grafisine göre oskültasyonun geçerliliği 28
Tablo 6. Prevalans düşürüldükten sonra akciğer grafisine göre oskültasyonun geçerliliği 31
Tablo 7. Arteryel ve parmak ucu kan oksijen doyumu 34
Tablo 8. Tüberkülin deri testi sonuçları 41
Tablo 9. TDT ve QFT-Plus testinin yaş ile ilgili verileri 42
Tablo 10. Cinsiyet ve TDT ile ilgili veriler 42
Tablo 11. Cinsiyet ve QFT-Plus ile ilgili veriler 43
Tablo 12. TDT ve QFT-Plus sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi 43

Şekil 1. Laten Tüberküloz Enfeksiyonları Tedavisi Endikasyonları 24
Şekil 2. Duyarlık ve Seçicilik 28
Şekil 3. ROC Eğrisi 34
Şekil 4. ROC Eğrisi 44

1. ÖZET

1.1. Türkçe Özet

Diyarbakır Çadırkentte Kalan Erişkinlerde Tüberküloz Tarama Testi Olarak PPD ve Quantiferonun Karşılaştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Recep TEKİN
Danışmanı: Prof. Dr. Günay SAKA
Anabilim Dalı: Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız çadırkentte yaşayan erişkinlerde tüberküloz tarama testi olarak QuantiFERON®-TB Gold (QFT-Plus) testini Tüberküloz Deri Testi (TDT) ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Diyarbakır'a Kuzey Irak'tan göçle gelen, daha sonra Midyat'a gönderilen Valiliğin denetimindeki çadır kentte konaklamakta olan 100 erişkin dâhil edildi. PPD tarama testi Monteoux yöntemi ile yapıldı. QFT-Plus testi IFN-gama salınımının tespit edilmesi esasına dayanan yöntem ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan bireylerin 49'da (%52,1) QuantiFERON®-TB Gold Testi pozitif saptandı. TDT yapılan bireylerin 59'da (%62,8) PPD pozitifliği saptandı. QFT-Plus testi ile TDT arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: LTBE için tarananlar bireyler içinde, QFT-Plus testi, LTBE'yi saptamadaki gücü TDT ile karşılaştırılabilir. QFT-Plus testinin BCG aşılamasından etkilenmemesi, tüberküloz olmayan mikobakteriler ile çarpraz reaksiyon vermemesi, TDT'nin uygulama zorlukları ve endürasyon çapının ölçümündeki okumaya bağlı farklılıklar gibi faktörlerden etkilenmemesi avantajlı gibi görünmektedir.
Anahtar Sözcükler: Tüberküloz, QuantiFERON®-TB Gold, Tüberküloz Deri Testi

1.2. Abstract

Comparison of a Quantiferon-TB Gold in Tube Test with Tuberculin Skin Test in Adults living in tent cities of Diyarbakir

Student's Surname and Name: TEKİN Recep
Adviser of Thesis: SAKA Günay
Department: Department of Public Health

Aim: In this study, comparison of the Quantiferon-TB Gold in Tube Test (QFT-Plus) with Tuberculin Skin Test (TST) in Adults living in tent cities.

Material and Method: Comparison study conducted at tent cities in the Midyat. TST test was made by the method of Montoux and evaluated and recorded by a doctor 72 hours later. Quantiferon-TB Gold in Tube Test was used for IGST.

Results: Fortynine participants (52.1%) had a positive Quantiferon-TB Gold in Tube Test result and 59 (62.8%) had a positive TDT result. A positive correlation was detected between Quantiferon-TB Gold in Tube test and TST.

Conclusion: For all study participants, as well as for those being screened for LTBI, the QFT-Plus was comparable with the TST in its ability to detect LTBI, was less affected by BCG vaccination, discriminated responses due to nontuberculous mycobacteria, and avoided variability and subjectivity associated with placing and reading the TST.

KeyWords: Tuberculosis, Quantiferon-TB Gold in Tube, Tuberculin Skin Test

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB) tüm yaş gruplarını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüberküloz çoğunlukla akciğer tüberkülozu olmak üzere birçok sistemi tutabilen Mycobacterium tuberculosis kompleksin etken olduğu, tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilen, bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır (1-3). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin tüberküloz basili ile enfekte oldukları tahmin edilmektedir. Tüberküloz basili ile karşılaşan sağlıklı bireylerin %95'inde Latent TB Enfeksiyonu (LTBE) ve ilk iki yıl içinde %5'inde aktif TB gelişebilmektedir. Latent olarak enfekte olmuş kişilerin yaşamlarının ileriki yıllarında aktif tüberküloz hastalığı gelişebilme ihtimali %5-10 civarlarındadır (4). Enfeksiyon hastalıkları içerisinde morbidite ve mortalite nedenleri arasında önemli bir yere sahip olan tüberküloz, önlenebilir bir hastalıktır. Bu sebeplerden dolayı tüberküloz hastalığının erken tanı ve tedavisi hastalığın kontrol altına alınmasında oldukça önem arz etmektedir (5). TB enfeksiyonlarının tanısı oldukça zor olmakla birlikte kesin tanısın için altın standart etkenin gösterilmesi ya da kültürlerde üretilmesidir. Uzun yıllardan beri tüberkülin deri testi (TDT) latent tüberküloz taranmasında yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. TDT uygulanmasındaki bazı zorluklardan dolayı alternatif yöntemlerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Ülkelerde meydana gelen istenmeyen olaylardan dolayı (isyanlar, savaş, zorunlu göç vb) sağlık bakım hizmetleri önemli ölçüde sekteye uğramakta ve bu durum toplum sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. İç savaş nedeniyle ülkemize göç eden ve çadırkentler de kalan erişkinler bu olumsuz koşullardan en çok etkilenen risk gruplarından biridir. Bunların TB açısından taranması ve erken TB profilaksisine başlanması, TB kontrolünde önemli bir parametre olacaktır (6).

Bu tez çalışmasındaki amacımız, mültecilerde latent TB'u saptamak ve bunun yanında TDT ile QuantiFERON®-TB Gold Testini erken tanı, maliyet ve duyarlılık açısından karşılaştırmaktır.

3. GENEL BİLGİLER

Irak'taki meydana gelen savaştan dolayı 2014 yılı sonlarında yaklaşık olarak 30.000 Ezidi mülteci Türkiye'ye büyük gruplar şeklinde sığınmıştır. Ezidilerde nüfusun hareketliliği, yazılı kayıt eksikliği, nüfusun kentler ve köyler gibi birçok yere dağılmış olması, yurt dışına gidişler, koordinasyon eksikliği, yeterli düzeyde bilgiye sahip olamama gibi birçok nedene bağlı olarak kesin nüfusları tam olarak bilinmemektedir. Mültecilerin kaldığı çadırkentteki sorumlulardan alınan bilgiye göre, çadırkentte kalan Ezidi nüfusunun yaklaşık 13.000 olduğu, toplum içine yayılmış sayı ile birlikte toplam Ezidi nüfusunun yaklaşık 19.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Savaş sonrası Türkiye'ye göç eden Ezidi mültecilerin birçoğu Diyarbakır, Şırnak, Batman, Midyat, Siirt ve Bitlis'teki çadırkentler ile Batman ili çevresindeki bazı kasaba ve köylerde yaşamaktadırlar (7).

3.1. Savaş, Zorunlu Göç ve Sağlığa Etkileri

Tüm Dünya genelindeki göç eden toplumların temel ihtiyaçları can güvenliği, barınma, sağlık, beslenme, şiddetten korunma, çocukların eğitim alması ve yaşam için gerekli olan temel ihtiyaçlarını asgari düzeyde karşılayabilecekleri bir gelire sahip olmaktır. Türkiye'ye göç eden Suriye ve Kuzey Irak'tan gelen bireylerinde ihtiyaçları da bunlara benzerdir.

Savaş dolayısı ile yaşadıkları yerlerden ayrılmak zorunda kalan bireylerin sağlık sorunları gittikleri ülkede yaşayan bireylere göre çok daha fazla olmaktadır. Başlıca risk grupları; çocuklar, kadınlar, engelliler, yalnız kalan yaşlılar, İşkence ya da şiddet mağdurları, sosyal ve etnik azınlıklar, desteği olmayan aile fertleridir.

Organizasyon olarak çok iyi olan çadırkentler de bile mültecilerin çeşitli sağlık problemleri ile karşılaşma riskleri oldukça fazladır. Yaşadıkları ülke dışında bir ülkeye göç edenlerin, her bireyin hakkı olan temel sağlık hizmetlerine ulaşımı o ülkenin dilini konuşamama, kültürel farklılık gibi sebeplerden dolayı oldukça zor olmaktadır (2,7-9).

Uluslararası literatürlere göre mültecilerde en sık karşılaşılan sağlık problemleri şunlardır:

- Enfeksiyon hastalıkları (tifo, ishal, menenjit, sıtma vb.)
- Aşı ile önlenebilen hastalıklar (tüberküloz, kızamıkçık, kızamık, hepatit vb.)
- Anemi ve vitamin eksiklikleri
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (Sifiliz, HIV/AIDS vb.)
- Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, eğitim eksikliği
- Bayanlarda üreme sağlığı ile ilgili sorunlar (riskli gebelikler, düşükler vb.)
- DM gibi kronik bir hastalığın olması
- Fiziksel şiddete maruz kalma ve cinsel istismar
- Ciddi ruhsal sorunlar (Kaygı bozuklukları, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu vb.)

Dünya Bankası ve Uluslararası Göç Örgütü mültecilerin sağlık sorunlarının giderilmesi, geliştirilmesi ve korunması mülteci sağlığı açısında ilk sıralarda yer almaktadır. Mültecilerin sağlık sorunlarının giderilmesi, geliştirilmesi ve korunmasında birinci basamak sağlık hizmeti veren çalışanlara oldukça önemli görevler düşmektedir. Mülteciler sağlık hizmeti verilmesi açısından öncelikli grup olarak bilinmeli, sağlık sorunlarının giderilmesi, geliştirilmesi ve korunması için yeterince özen gösterilmelidir (7).

Gerek savaş esnasında gerekse savaş sonrası dönemlerde bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığında artışlar olmaktadır. Bu artışa neden olan faktörler arasında; çevresel ve ekolojik tahribat, temiz içme suyuna ulaşımda zorluklar, alt yapının zarara uğraması ve atıkların kontrolünde zorlukların yaşanması, kalabalık nüfusun toplu yaşam alanlarında bir arada bulunması, yeterli miktarda gıdaya ulaşımda yaşanan sorunlar ve beslenme bozukluğu, sağlık hizmeti sunumunda ve aşılama çalışmalarınsa aksaklıkların yaşanması gibi nedenler sayılabilir (10).

3.2. Olağan Dışı Durum Tanımlamaları

Olağan Dışı Durum (ODD) doğa veya insan eliyle oluşturulmuş, insanların hayatlarını sosyal ve ekonomik faaliyetlerini önemli ölçüde etkileyebilecek, çok sayıda yaralanma ve ölümlerle birlikte büyük çapta fiziksel tahriple sonuçlanan olaylardır. Bir başka tanıma görede ODD; toplumun normal yaşam düzenini bozan, toplumun kendi imkânları ile baş edemeyeceği, ölümlere ve maddi kayıplara yol açan ve bu nedenle dış yardıma gereksinim duyulan olaylardır. ODD iki şekilde gruplandırılmaktır; Doğal olaylar ve İnsan eliyle ortaya çıkan ODD. Oluşturduğu tüm zararlı sonuçlarına rağmen, çevre tarafından da kabul görmediği halde bir maddeyi kullanmaya devam etme durumudur (7).

3.2.1. İnsan Eliyle Ortaya Çıkan Olağandışı Durumlar

Radyoaktif ve Kimyasal kaçaklar, sanayide gelişen kazalar, (yangınlar, patlamalar vb.), Teknolojik ve endüstriyel durumlar, çölleşme, çevre kirliliği, ormanların yok olması gibi insanların yaşadıkları alanlarda ortaya çıkan felaketler, iç çatışmalar ve savaş, etnik ayrımcılık olması ve silahlı saldırılar nedenlerden dolayı zorunlu göçe zorlanma insan eliyle meydana gelen olağan dışı durumlardır.

Karmaşık insani aciller, halk sağlığı bakımından insan eliyle ortaya çıkan doğal olmayan olağan dışı durumlar kapsamında değerlendirilir. Ekonomik, politik, askeri ve çok daha büyük boyutlara ulaşan doğa olaylarını kapsayan ODD olarak tanımlanmaktadır. Bu durumlarda gıdaya ulaşımın kısıtlı olması, sağlık sisteminin bozulması ve diğer sosyal hizmetlerin düzenin bozulması ve soykırım, ayrımcılık, gibi etnik durumların varlığı, işsizlik, yoksulluk, iç savaş ve buna benzer durumların oluşması, toplumun sağlık ihtiyaçlarında artma olması, savaşın bir sonucu olarak çoğu zaman ağır fiziksel yaralanmalar, sağlıklı suya ulaşım ve koruyucu hekimlik hizmetlerinde yetersizlik, malnütrisyon, artmış ölüm ile sonuçlanmaktadır. Başlıca örnekleri;

- Bölgesel olarak (Irak-Kuveyt savaşı)
- İç savaşlar (Suriye iç savaşı)
- Sınır ötesi çatışmalar (İsrail - Lübnan çatışmaları)
- Ülkede sivil Etnik savaşlar (Afganistan, Ruanda vb.)
- Merkezi otoritenin çöküşü (Somali)

Savaşlar günümüzde modern toplumların gelişmesi ile birlikte azalmamış, tam tersine ciddi sayıda artış göstermiş, bunun yanında katılan devletlerin çokluğu ve harcanan süre ile birlikte yaşam ortamlarında ciddi tahribatlara yol açma ve bu tahribat sonrası oluşan ciddi ekolojik yıkım başta sivil bireyler olmak üzere savaşın olduğu ülkede ve göç edilen ülkede sağlık sorunlarının ciddi bir şekilde artmasına yol açmaktadır (7.10).

Bakıldığında meydana gelen savaşların sağlık üzerine doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki temel etkisi olmaktadır.

1-Doğrudan Etkileri: Ciddi yaralanmalar, Sakatlıklarda artış ve ölümler sayılabilir.

2-Dolaylı Etkileri: Çevresel tahribat, alt yapıda yıkım, beslenme ve barınma imkânlarının kötüleşmesi, iletişimde ve ulaşımda bozulma, sosyal ve ekonomik koşullarda kötüye gidişin meydana gelmesi, hastalıklara maruziyetin artması, sağlık hizmetlerinin kötüleşmesi sayılabilir.

Mültecilerin yaşadığı bölgelerde sağlığı olumsuz etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; yeterli sayıda hizmet veren sağlık kuruluşu ve sağlıkçının olmaması, mültecilerin sosyo-ekonomik düzeyinin düşük olması, beslenmede zayıflık, ulaşım ve iletişim engelinin bulunması, yabancı dil engeli ile karşılaşma, sağlık hizmeti alabilecek bir güvencenin olmaması, geleneksel yaşam ve örf-adetlere uyma isteği, mevcut yerel hizmetlerin ihtiyaçlara cevap vermesinde yetersiz kalması, sosyal ve psikolojik strese sahip olma, yabancılık çekme yer almaktadır (1,3,7).

3.2.1. Göç

Birey ve grupların sosyal, ekonomik, dini, siyasal ve kültürel nedenlerle bir yerden başka bir yere gitmeleri, coğrafi olarak yer değiştirmeleri, oturdukları yeri sürekli ya da geçici olarak terk etmeleri olarak tanımlanır. Göçler isteğe bağlı göç (göç kararı göç edecek bireylerce gönüllü olarak alınmışsa) ve isteğe bağlı olmayan göç (göç

kararı göç eden bireylerce savaş gibi herhangi bir sebepten ötürü zorunlu olarak alınmışsa) olmak üzere iki grupta ele alınır (7,10-12).

3.2.3. Zorunlu Göç

Meydana gelen savaş, mübadele, sınır değişiklikleri, bulaşıcı hastalıklar, büyük doğal afetler, etnik ve sosyal baskılar, kamulaştırma sonucu meydana gelen göçlerdir. İsteğe bağlı olmayan göçlerde bireylerin yaşadıkları yerlerden zorla çıkarılması ya da nüfusun yaşadığı bölgede meydana gelen olumsuz koşullardan ötürü meydana gelen bir durum olup, göç eden bireylerin kendi iradeleri dışında gerçekleşen bir durumdur. Ortaya çıkan göç hareketi, sosyoloji literatüründe veya göçle ilgili yapılan birçok araştırmalarda "zorlama göç" ya da "zorunlu göç" şeklinde tanımlanmıştır (7).

3.2.4. Sığınma Hakkı

İnsan Hakları Evrensel Bildirgesinde yer alan Madde 14'te "Tüm bireylerin şiddet, zulüm, ölüm tehdidinden ve görmüş olduğu baskıdan kurtulmak için sığınma yeri arama hakkı bulunmaktadır" diye açıkça belirtilmiştir (7).

3.2.5. Mülteci

Birçok ülkede meydana gelen istenemyen olaylar sebebiyle; "din, dil, ırk, tabiiyeti, belirli bir toplumsal gruba mensup olan veya siyasi fikirlerinden dolayı baskıya maruz kalabilme korkusun haklı sebepleri olduğu için vatandaşı olduğu ülkenin dışında başka bir ülkede kalan ve bu ülkenin vatandaşlık haklarından yararlanamayan veya herhangi bir baskıya maruz kalabilme korkusu sebebiyle bu haklardan yararlanmak istemeyen yabancıya ve ya buna benzer olaylar nedeni ile daha önce ikamet ettiği ülkenin dışında bulunan, oraya dönemeyen ya da söz konusu baskıya maruz kalabilme korkusu sebebi ile geri dönmek istemeyen vatanı olmayan kişiye" bulunduğu ülke içinde yapılan işlemler sonrası verilen statüdür (7).

3.2.6. Sığınmacı

İlgili uluslararası veya ulusal belgeler ışığında, başka bir ülkeye mülteci olarak başvuran ve mültecilik statüsü elde etmek için yaptıkları başvurunun sonucunu bekleyen kişilere sığınmacı denmektedir. Bu başvuru sonucunda olumsuz bir karar verilmesi halinde bu bireyler ülkeyi en kısa sürede terk etmek zorunda olup ve eğer kendilerine insani veya diğer sebeplerden dolayı ülkede kalma izni verilmemiş ise bu kişiler ülkede kalan diğer bir yabancı gibi sınır dışı edilebilirler şeklinde bir tanımlama yapılmaktadır (7).

3.3. Tüberküloz

Tüberküloz tüm yaş gruplarında görülebilen aynı zamanda tüm sistemleri tutabilen, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. TB, genellikle yeni bireylere solunum yolu tüberkülozu olan hastalardan damlacık yolu ile bulaşan M. tuberculosis kompleks etkenleri (M. tuberculosis, M. Africanum, M. bovis) ile meydana gelen bulaşıcı bir hastalıktır (13). M. Tuberculosis ile yeni enfekte olmuş bireyler haftalar ya da aylar içinde tüberkülozdan dolayı hastalık ortaya çıkabilir. Bunun yanında çoğu enfekte bireyde tüberküloz hastalığı ortaya çıkmaz ve birey sağlıklı kalmaya devam eder. Bulaşıcı olmayan asemptomatik bir durum şeklinde devam eden bu durum LTBE olarak adlandırılır. LTBE aylar ya da yıllar sonra aktif hastalık şeklinde ortaya çıkabilir. LTBE tanısının saptanmasının başlıca amacı, TB hastalığının gelişimi önlemek için tıbbi tedavi açısından bireyi değerlendirmektir. Tüberküloz'lu bir hastada erken tanı ve tedavi, hastanın erken dönemde düzelmesini sağlamakta ve bunun yanında tüberküloz'un toplumdaki diğer bireylere bulaşmasını da önlemektedir (1,2). Tüberküloz'un tanısı oldukça zor olmakla birlikte, tanıda iki temel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki mikobakteri veya ürünlerinin direkt olarak saptanması, ikincisi ise TB'a karşı konakta gelişen hücresel ve hümoral immün cevapların saptanarak indirekt yaklaşımla saptanmasıdır. İndirekt testler tüberküloz basilinin belirli antijenik yapılarının, TB basili ile enfekte olan bireylerde gecikmiş tip bir aşırı duyarlılık

reaksiyonu yapması esasına dayanır. Tüberkülin deri testi için en sık kullanılan antijen PPD (Purified Protein Derivative=saflaştırılmış protein türevi) dir. TDT, latent tüberkülozu olan kişileri aktif hastalık riskini öngörebilmesinden dolayı, günümüzde hala önemini korumaya devam etmektedir. Bunun yanında TDT tüberküloz tanısını koymada klinik olarak birçok kısıtlılığa sahiptir. TDT de Bacillus Calmette Guerin (BCG) aşısı olup olmamak sonucu etkileyebilmektedir. TDT aşı, ileri yaş, kilo kaybı, yaygın hastalık durumlarında hastada aktif TB bulunmasına rağmen test negatif çıkabilmektedir (14-16). Tüberküloz enfeksiyonları'nın belirlenmesi için geliştirilen alternatif yöntemlerden biride tam kan örneğinde bakılan ve invitro olarak yapılan yeni bir laboratuar tanı yöntemi olan Quantiferon TB Gold Testi'dir (QFT-TBG). Daha önce bir birey M.tuberculosis komplex ile enfekte olmuş ise T-hücreleri mikobakteriye ait antijen ile tekrar karşılaştığında ortama interferon gamma (IFN-γ) salarlar. Son yıllarda T hücrelerinden interferon gamma salınımı esasına dayanan birçok ticari invitro test içerisinde en son geliştirilen QFT-TBG metodudur. Yeni geliştirilen bu testlerin TB enfeksiyonunu saptamada TDT'ye kıyasla BCG ve diğer birçok antijen ile etkileşmeden daha özgül sonuçlar vermektedir (17-19).

3.3.1. Öykü ve Klinik Skorlama

Hasta bir erişkin ile temas doğru tanı için açık bir kanıttır. Tek, elde bulunan laboratuvar testi genellikle hastanın nadir olarak ürettiği balgamın ARB boyamasıdır. Birçok hastada göğüs radyografileri tanı için ipucu verememektedir. Tanıya yardımcı testler, klinik bulgu ve semptomlar ve en önemlisi erişkin bir kişi ile bilinen şüpheli temaslar üzerine kurulmuş değişik skorlama sistemleri bulunmuştur (4,12). Ancak bu sistemlerin özgüllük ve duyarlılıkları tanı koymada oldukça düşüktür. Sanayileşmiş ülkelerde bile epidemiyoloji çocuklarda tüberküloz tanısı için önemini sürdürmektedir. Hastaların sadece %40'ı kültür ile kanıtlanmış tüberküloz infeksiyonudur. Genellikle son zamanlarda tüberküloz enfeksiyonu için risk faktörlerini kapsayan kombinasyonlar ile; pozitif tüberkülin cilt testi, tüberküloz hastalığının klinik ve radyografik kanıtları doğru tanıya götürür. Sanayileşmiş ülkelerde tüberküloz tanısı genellikle iki yoldan biriyle konulur. Birinci yol

semptomatik bir hastalıkta tüberkülozun akılda tutulması, ikinci yol ise, hastaların, tüberküloz şüphesi olan bir erişkinle temasın araştırılması ve laboratuar testleridir. Tipik olarak etkilenmiş bireylerde çok az semptom ve klinik bulguları varken, pozitif deri testi ve anormal göğüs radyografiside saptanabilmektedir (20,21).

3.3.2. Tüberkülin Deri Testi ve Değerlendirilmesi

M. Tuberculosis enfeksiyonunun saptanmasında kullanılan en yaygın test TDT testtir. TDT M. Tuberculosisin bazı antijenik yapılarına karşı oluşan geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu saptar. TDT'nin yapılmasında yıllardır kullanılan standart yöntem Mantoux yöntemidir. TDT güvenli bir test olup gebelik döneminde de kullanılabilen uygun bir yöntemdir. TDT PPD solüsyonu ile sol önkolun 2/3 üst iç kısmına, mümkün oldukça venlerden uzak ve kılsız bir bölgeye yapılmalıdır. TDT için solüsyondan 0.1 ml'si (5 TÜ eşdeğer) insülin enjektörü ile intrakutan (deri içine) olarak uygulanmalıdır. Uygulama bittikten sonra deride keskin sınırlı, soluk, yuvarlak 6-10 mm çapında mercimek büyüklüğünde kabarıklık oluşması testin doğru ve uygun bir şekilde yapıldığını gösterir (2,5,18). Ancak testin doğru olarak uygulanmadığı düşünülüyorsa ilk yapılan yerden birkaç cm uzağa tekrar yapılmalıdır. TDT tecrübeli sağlık personeli tarafından 48-72 saat sonrasında oluşan endürasyonun değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer bu süre içinde TDT ölçülemediyse 96 saate kadar da ölçüm yapılabilir. Oluşan tüm endürasyonlar milimetre olarak kaydedilmelidir. Endürasyon oluşmadı ise sıfır mm olarak rapor edilmesi daha doğrudur. TDT konversiyonu 2 yıl içinde endürasyon çapında >10 mm artma olarak tanımlanır. Günümüzde TDT değerlendirilmesinde T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından belirlenen kriterlere göre yorumlanmaktadır. Değerlendirme kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. TDT reaksiyonunu değerlendirme kriterleri

(Türkiye' de Tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabından alınmıştır)

BCG'lilerde	
0- 5 mm	Negatif kabul edilir
6- 14 mm	BCG'ye atfedilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG' sizlerde	
0- 5 mm	Negatif kabul edilir
6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir*
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir**	

*Booster Fenomeni (Hatırlatma fenomeni): Tek bir TDT ile ufak bir endurasyon oluşabilir, fakat önceden oluşmuş bir bağışıklık yanıtını uyarabilir; böylece, 1 haftadan bir yıla kadar bir sürede yapılacak ikinci TDT ile daha büyük yanıt oluşur. Konversiyondan ayrımı için 1 haftadan sonra (en erken dönemde) TDT yapılmalıdır.

** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, AIDS, diabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir).

3.3.3. Tüberkülin deri testinin yalancı pozitif reaksiyon verdiği durumlar

TDT'de yalancı pozitiflik çoğunlukla TDT antijeni ile çapraz antijenik reaksiyon veren diğer mikobakteri antijenlerinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Bu durum tüberküloz dısı mikobakteriler ile enfekte kişilerde çapraz reaksiyon oluşmasına bağlı olarak veya BCG asılamasına bağlı olarakta ortaya çıkabilmektedir (5,22). TDT'de endürasyon çapının büyüklüğü ne kadar geniş olursa bu durumun M. Tuberculosis'e

bağlı olma ihtimalide o denli yüksektir. Tüberküloz hastalığı olan bir birey ile riskli temasın olması, aile bireylerinde tüberküloz hastalığı geçirme öyküsü olması ya da yaşanılan ülkede tüberküloz enfeksiyonu prevalansının yüksek olması, endürasyon çapının büyük olması, aşı ile test arasında geçen sürenin uzun olması gibi durumlarda oluşan reaksiyonun M. Tuberculosis enfeksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (22-28).

3.3.4. Tüberkülin cilt testinin yalancı negatif reaksiyon verdiği durumlar

Tüberküloz ile infekte olan bireylerin bazılarında geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu zaman geçtikçe giderek azalabilir. Enfeksiyondan yıllar sonra bu kişilerde test tekrar edildiği zaman negatif sonuç çıkabilmektedir. Bu durumda TDT bir-üç hafta sonra tekrar uygulandığında tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkabilir. Bu duruma Booster Fenomeni adı verilmektedir. Booster Fenomeni BCG aşısı ile asılanmış bireylerde veya tüberküloz dışı mikobakteriler ile infekte olmuş kişilerde görülebilir. TDT'nin yalancı negatif olduğu durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir (6,8,9).

Tablo 2. TDT'nin yalancı negatif oldugu durumlar

Kullanılan tüberküline bağlı olarak • Uygun olmayan saklama koşulları (ışığa ve ısıya maruz kalma) • Uygun olmayan biçimde sulandırma ve kontaminasyon • Kimyasal denatürasyonun meydana gelmesi • Enjektör tarafından antijenin emilmesi
Uygulama metoduna bağlı olarak • Uygulama esnasında düşük doz antijenin verilmesi • Cilt altına enjeksiyon yapılması • Enjektör içinde uzun süre bekletilmiş antijen enjeksiyonu'nun yapılması • Daha önce yapılmış farklı deri testlerinin çok yakınına enjeksiyon yapılması
Testin değerlendirilmesine bağlı • Testin değerlendirilmesinin deneyimsiz kişilerce yapılması • Kayıt sırasında yapılan hatalar
Test edilen bireye bağlı faktörler • Enfeksiyonlar (Bakteriyel, viral ve fungal) • Canlı virüs aşısı ile aşılanma (kabakulak, kızamık, su çiçegi, polio) • Metabolik hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği) • Düşük protein düzeyi yapan durumlar (ciddi protein kayıpları, afibrinojenemi) • Hematolojik hastalıklar (lenfoma, hodgkin lenfoma, sarkoidoz, kronik lösemi,) • Uç yaşlarda olmak (yenidoğanlar ve yaşlılar) • Kullanılan ilaçlar (immünsupresif ilaçlar, kortikosteroidler,) • Yakın dönemde kazanılan ya da ciddi tüberküloz enfeksiyonu varlığı • Stres (mental hastalıklar, cerrahi, yanık, graft-versus-host hastalığı)

3.3.5. İnterferon Gamma Release Assay (IGRA) Testleri

Günümüzde BCG suşları, M. bovis ve birçok Non Tüberküloz Mikobakteride (NTM) bulunmayan, yalnızca M. Tuberculosis genomunda bulunan region of difference 1 (RD1) gen bölümünün bulunması ve bu genin üretmiş olduğu ürünlere spesifik immün yanıtların saptanabiliyor olması, tüberküloz enfeksiyonlarının saptanmasında yeni ve güncel bir testin geliştirilmesi olanağı vermiştir (8). Tüberküloz ile enfekte bireylerde saptan yüksek IFN-γ düzeyi tüberküloz enfeksiyonu için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. M. Tuberculosis genomunda yer alan RD1 segmentinde bulunan bu özgül genler tarafından kodlanan bu proteinler, TDT'ye göre anlamlı bir şekilde M. Tuberculosis'e oldukça spesifiktir. Çünkü bu antijenler BCG de yer alan antijenler ile ve Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum veya Mycobacterium szulgai hariç diğer non tüberküloz mikobakteri türleri ile paylaşılmamaktadır (6,8,26).

3.3.6. QuantiFERON-TB Gold Plus Testi

Son yıllarda geliştirilen QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testi, (Cellestis Ltd, Carnegie Victoria, Austraila) tüberkuloz basili ile enfekte bireyin heparinize tam kandaki ESAT-6 ve CFP-10 antijenleri ile invitro olarak salgılatılan IFN-γ'nın enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) vasıtasıyla invitro olarak saptanması esasına dayanan tanı amaçlı bir testtir. ESAT-6 ve CFP-10 proteinleri, BCG'de bulunan tüm suşlar ile M. Szulgai, M. kansasii, ve M. marinum dışındaki birçok NTM'de saptanmaz (6,8).

QFT-Plus testi, M. Tuberculosis infeksiyonu için (tüberküloz hastalığı da dâhil) indirekt bir test olup, temas öyküsü, klinik, laboratuvar, radyolojik tetkikler ve tanı amaçlı diğer testlerin birlikte değerlendirilmeleri için tasarlanmıştır.

QFT-Plus, LTBI'ye saptamaya yönelik bir test olup, aynı zamanda hasta bireylerde M. tuberculosis kompleks infeksiyonu tanısı koymak içinde kullanılan yardımcı bir testtir. QFT-Plus testinin pozitif sonucu tüberküloz hastalığını tanısını desteklemekle birlikte diğer mikobakterilerle olan (örn. M. Marinum) enfeksiyonlar da pozitif sonuç

çıkabileceği de bilinmelidir. TB hastalığı tanısını doğrulamak ya da dışlamak için hem klinik hem de laboratuvar değerlendirmeler gereklidir. QFT-Plus'ın TB antijeni içeren iki ayrı tüp bulunmaktadır: TB Antijen Tüpü 1 (TB1) ve TB Antijen Tüpü 2 (TB2). Bu iki tüp, MTB kompleksi ile ilişkili olan antijenlerden ESAT-6 ve CFP-10'dan kaynaklanan tüberküloz peptid antijenleri içermektedir. TB1 tüpünde, CD4+ T- lenfositlerin yol açtığı CMI yanıtları ortaya çıkarmak için geliştirilmiş ESAT-6 ve CFP-10'dan orjin alan peptidler bulunurken, TB2 tüpünde de CD8+ T lenfositlerinin yol açtığı CMI yanıtlarının indüksiyonunu hedefleyen ek bir peptid seti içermektedir. CD4+ T hücreleri IFN-γ salınımına yol açarak Mikobakteri enfeksiyonlarının immünolojik kontrolünde çok önemli bir rol alır (8).

QFT-Plus testinin sonucunun negatif çıkması M. tuberculosis enfeksiyonunu ya da tüberküloz hastalığını ekarte etmez. QFT-Plus testinin sonucunun negatif çıkması enfeksiyonun aşamasına (örn. Hücresel immün yanıtın gelişmesinden hemen önce alınan numune), venipunktür sonrası kan alma tüplerinin yanlış kullanılması, immün fonksiyonları etkileyen ko-morbid durumların varlığı, testin yanlış çalışılması veya diğer immünolojik nedenlerden kaynaklanabildiği de akılda tutulmalıdır (6).

QFT-Plus testinin sonucunun pozitif çıkması M. tuberculosis enfeksiyonu tanısı koymada tek veya kesin dayanak olmamalıdır. Testin yanlış çalışılması yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. QFT-Plus testinin sonucunun pozitif olması aktif TB hastalığı tanısı koymak için, klinik ve laboratuvar ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (örn. balgamda ARB bakılması ve tüberküloz kültürü, PA AC grafisi çekilmesi). QFT-Plus testinde bakılan antijenlerden olan CFP-10 ve ESAT-6'nın BCG'de bulunan tüm suşlarında ve çoğunlukla bilinen nontüberküloz mikobakterilerde bulunmazken, M. kansasii, M. Szulgai veya M. marinum enfeksiyonlarında QFT-Plus testinin sonucunun pozitif çıkabilmektedir. Hastalarda bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlardan şüpheleniliyorsa alternatif testler ile araştırılmalıdır (6,8).

Tablo 3. Tüberkülin Deri testi (TDT) ve QFT-Plus testlerinin işlevsel özellikleri ve performanslarının karşılaştırılması

İşlevsel özellikler ve Performans	**TDT**	**QFT-Plus**
Duyarlılık	%75-90	%80-95
Özgürlük	%70-95	%95-100
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
Tbc ile temas ilişkisi	Var	Var
Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif Tbc gelişim riski ilişkisi	Orta-güçlü ilişki	Yetersiz veri
Booster etkisi	Var	Yok
Güvenilirlik	Var	Kanıt yok
Hasta viziti	İki	Bir
Yan etki	Nadir	Nadir
Maliyet	Düşük	Yüksek
Testin sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Laboratuar alt yapısı	Gerekmez	Gerekli
Personel ihtiyacı	Var	Var

3.3.7. T-SPOT TB Test

T-SPOT TB testi diğer Quantiferon testlerinden farklı olarak doğrudan IFN-γ miktarını değil, spesifik M. tuberculosis antijenine karşı gelişen IFN-γ salgılayan T-hücre sayısını Enzyme-Linked Immunospot Assay yöntemi ile gösterir. Spesifitesi ve sensitivite QuantiFERON TB-Gold testi ile benzerdir (6,8).

T-SPOT. TB Testin QuantiFERON-TB Gold Plus Testinden Farkları ise;

a) T-Spot. TB Test ile, hasta kanındaki tüberküloz basilini tanıma ve hatırlama kapasitesine sahip T hücreleri direkt olarak kullanılırlar. Bu hücreler, TB

antijenleri ile karşılaştırılarak, reaksiyonları ve salgıladıkları Gamma Interferon düzeyi ölçülür. Direkt yöntemdir. Doğrudan hastanın T hücreleri kullanılmaktadır.

b) Quantiferon yönteminde ise, hastanın serumundaki Gamma Interferon düzeyi ölçülür. Ancak bu Gamma Interferon, yalnızca tüberküloz basili değil; ilaçlar, parazitler ve diğer nedenlerle de yükselmiş olabilir, tüberküloza spesifik olmayabilir. Yalancı pozitiflik olabilir. Bu nedenle, T-Spot. TB Test sonucu daha özgül ve güvenilirdir.

c) Diğer bir fark ise, kan alımının T-Spot. TB' de çok basit (Tek tüp),Quantiferon'da çok karışık (üç tüp-Eşit miktarlar olmalı- Alındıktan sonra uygun muamele edilmeli vb.) olmasıdır. Bu durum da sık sık iptallere ve geçersiz sonuca neden olmaktadır.

d) T-SPOT. TB Testin sensitivitesi (duyarlılığı) daha yüksektir.

e) Bağışıklığı baskılanmış kişilerde T-SPOT. TB Testin hassasiyeti belirgin olarak daha yüksektir.

f) T-SPOT. TB Test, günlük çalışmaya uygundur. Daha hızlı sonuç alınır. Quantiferon ise toplu çalışma gerektirir. Bu nedenle daha geç sonuç alınır.

3.3.8 Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisinde ilaç tedavisinin amacı, daha önceden oluşmuş veya yeni başlamış LTBE tedavi edilerek TB hastalığı gelişimini önlemektir. Aktif TB hastalığı geliştikten sonra bu hastalığı tedavi etmek yerine; aktif TB hastalığı gelişmeden reaktivasyon riski yüksek olan LTBE olgularını tedavi etmek, birçok yönden daha avantajlı bir yaklaşımdır. Bu tedavi yaklaşımı hem daha insani olup, tedavi yan etkileri daha azdır, çok daha ucuzdur, direnç sorunu minimaldir hem de aktif hastalık gelişmesini engellediğinden dolayı toplumda bulaşmayı önleyerek, TB enfeksiyonunu kontrol altına alınmasında katkı sağlamaktadır. LTBE tedavisini 0-34 ve 35 yaş üstü riskli teması olan gruplar ile

immünsüpresif hastalarda da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

LTBE tedavi rejimleri (şekil1):

a. İzoniyazid 6 ay

b. İzoniyazid 9 ay

c. Rifampisin 4 ay

d. İzoniyazid ve Rifampisin 3 ay

e. İzoniyazid ve rifapentin 3 ay, 12 doz, haftada bir.

İzoniyazid koruyucu tedavi dozu ve süresi: Erişkin bireylerde 5 mg/kg/gün dozunda (bir günde maksimum 300 mg); Çocuklarda ise 10 mg/kg/gün dozunda 300 mg/gün'ü geçmeyecek bir biçimde 6 ay süreyle bu tedavi verilir. HIV pozitiflere, silikozis olanlara, Anti-TNF kullananlarda veya diğer immünsüpresif tedavi alanlara 9 aylık tedavi önerilmektedir.

Rifampisin koruyucu tedavi dozu ve süresi: Erişkinlerde 10 mg/kg/gün, çocuklarda 15 mg/kg/gün dozunda, günlük maksimum 600 mg/gün kullanılır. LTBE tedavisinde Rifampisin 4 ay verilir.

İzoniyazid ve Rifampisin birlikte verilirse dozları üstteki gibidir. Süre 3 aydır.

İzoniyazid + rifapentin koruyucu tedavi dozu ve süresi: İzoniyazid dozu 15 mg/kg ve maksimum doz 900 mg'dır. Rifapentin dozu, kişi 50 kg ve üzeri ise 900 mg, kişi 32-49 kg ise 750 mg'dır. Haftada bir doz verilir. Toplam 12 hafta, 12 doz gözetimli olarak uygulanır. LTBE tedavisinde dikkat edilmesi gereken unsurlar:

- İlk tercih 6 ay İNH'dır.
- Bağışıklığı baskılanmışlarda 9 ay İNH önerilir.
- İzoniyazid direnci varlığında ya da İNH kullanılamadığında RİF 4 ay kullanılır.
- Rifapentin ülkemizde temin edilirse İNH ve rifapentin tedavisi bir seçenek olarak kullanılabilir. Bu tedavi DGT ile uygulanır.
- Rifampisin kullanmak gereken hastalarda, ilaç etkileşimi önem taşıyorsa RİF yerine rifabutin 4 ay günlük tedavi tercih edilebilir.
- LTBE tedavisinde ilaçların toplam kullanılan dozları önemlidir.
- LTBE tedavisi başlamadan önce yazılı bilgilendirme ve rıza alınması önerilir.

LTBE tedavisine başlamadan: Bireyde TB hastalığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Bunun için, anamnez, fizik muayene bulguları, PAAC grafisi ile değerlendirilmelidir. TB hastalığı düşündürecek bir bulgu saptanması durumunda, mikrobiyolojik testler yapılmalıdır. Var olan TB hastalığının gözden kaçması durumunda, verilecek LTBE tedavisi ilaç direnci gelişimine yol açabilir. LTBE tedavisine başlamadan önce, bireyin ev içi temaslılarının TB açısından taranması gerekir. Daha önce herhangi bir nedenden dolayı LTBE tedavisi almış bireylerde, tekrar riskli bir temas öyküsü varsa tekrardan LTBE tedavisi önerilir.

1. Bulaşıcı TB hasta temaslılarından
   a. Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere
   b. 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara
   c. 35 yaş ve üstü grupta, LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski* ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir.
   d. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
2. TB hastası temaslısı değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da (ii) pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır.)
4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir.
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).
   a. HIV pozitif kişiler
   b. Anti-TNF ilaç başlanacaklar
   c. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
   d. Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
   e. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
   f. Silikozlu hastalar

*Hepatotoksisite riskini artıran durumlar:

Şekil 1. Laten Tüberküloz Enfeksiyonları Tedavisi Endikasyonları

3.4. Hız İçeren Kavramlar

3.4.1. Geçerlilik

Araştırmada kullanılan yöntem ve tekniklerin, kesin doğru olduğu varsayılan bir ölçümün sonuçları ile kıyaslandığında saptanan belirleyiciliğine geçerlilik denir. Kabaca tanı değeri olarak belirtilebilir. Uluslararası kaynaklarda '*validity*' olarak geçer. Araştırmacı, kullanılan tanı yöntemi yeniyse ya da konusunda çok deneyimli değilse, yaptığı araştırma sonuçlarının başka araştırmalara göre ne denli geçerli olduğunu ya da kullandığı testin tanı değerinin ne denli yüksek olduğunu merak eder. Merakın nedeni bazen birbirinden farklı teknikler kullanılmış olması, çoğunlukla da -aynı teknik kullanılsa bile- hiçbir araştırmanın koşullarının bir diğerine benzememesidir. Sonuçların geçerliliğini saptamak için kıyaslamak gerekir, kıyaslanacak en güvenilir veri ise daha önce geçerliliği saptanmış olandır. Hiçbir kavramın tam olarak 'geçerli' ya da yüzde yüz doğru olduğunu söylemek olanaklı değildir. Bunun için gözlem, cerrahi, otopsi gibi çoğunlukla araştırma dışı ulaşılan ve elde edildiğinde kesin kabul edilebilecek veri temel alınır. Bu veri 'kesin tanı', 'dayanak test' ya da bazen 'altın standart' olarak değerlendirilir. Kendilerinin de yanılma payı olduğu ve yanılma payları ölçülememesine karşın, kıyaslanacak daha iyi bir yöntem olmadığı için bir 'standart metre' gibi, tam ve doğru oldukları varsayılır. Sağlık bilimlerinde en güvenilir kabul edilen ve altın standart olarak en çok başvurulan tanı yöntemi Patoloji biliminin incelediği örnektir (29).

Araştırmalarda ve günlük çalışmalarda genellikle yaygın ve pratik olarak herkes tarafından kullanılabilen ya da ucuzluğu nedeniyle yeğlenen tanı yöntemleri uygulanır. Kullanılan tanı yönteminin söz edilen standarda göre ne denli doğru sonuç verdiği karşılaştırılarak incelenir. Bir tanı yönteminin altın standart olarak kabul edilmesi için kendi disiplini içinde ve evrensel olarak en doğru tanı koyan yöntem olduğu konusunda görüş birliği olması gerekir. Standardın ya da en doğru tanı yönteminin en ileri teknolojiye dayanması gerekmez. Gastrointestinal kanama için endoskopi, koroner darlık için anjiyografi, altıparmaklılık için doğan bebeğin gözlenmesi, metastaz için lenf nodu biyopsisi raporu altın standart kabul edilen tekniklerdir ve diğer ölçüm ve tanı yöntemlerinin geçerliliği onlara göre değerlendirilir,

Geçerlilik, yalnızca ilgili disiplinde altın standart olduğu kabul edilmiş bir tanı yöntemi bulunduğunda uygulanabilir. Altın standart yoksa geçerlilik ölçülemez.

Altın standart bulunmadığı durumda geçerlilik ölçülemeyeceğinden iki tanı yöntemi birbiriyle yalnızca anlamlılık açısından karşılaştırılır. Sonuç bağımlı grupta ki-kare (McNemar) ve Olasılıklar Oranı ile çözümlenir ve Miettinen güven aralığı hesaplanır.

Tanı amacıyla kullanılan bir testin geçerliliğini ya da tanı değerini saptamak için aynı bireylerde dayanak testin de uygulanmış olması zorunludur. Böylece en doğru ve güvenilir yaklaşım olan dört gözlü düzeneğe ulaşılır. Dört gözlü düzenek veriyi en yalın konuma indirgediği ve karıştırıcı etmenlerden arındıracak yalınlıkta olduğu için en güvenilir yapıdır. Düzenekte ilke olarak geçerliliğin ölçüleceği altın standart kolonlara, onunla kıyaslanacak diğer yöntem ya da tanı testi satırlara yerleştirilir (Tablo 4).

Tablo 4. Geçerlilik değerlendirme düzeneği

		Altın standart		
		Gerçek olumlu	Gerçek olumsuz	Toplam
Tanı yöntemi	Olumlu	Doğru Olumlu a	Yalancı Olumlu b	a+b
	Olumsuz	c Yalancı Olumsuz	d Doğru Olumsuz	c+d
	Toplam	a+c	b+d	

Şekilde görülen düzenekte kolonlar dayanak alınacaktır, çünkü -sonuçları doğru olsun olmasın- altın standart olan dayanak testin olumlu dedikleri kesinlikle olumlu, olumsuz dedikleri kesinlikle olumsuz kabul edilir. Bu nedenle a+C olumluları, b+d olumsuzları göstermektedir. Olumlular içinde a gözünde yer alan değerler kullanılan testle de olumlu bulunan, başka deyişle kullanılan testle olumlu bulunan ve dayanak testle olumluluğu kanıtlanan veridir. c gözünde yer alanlar ise gerçekte olumludur, ancak kullanılan test tarafından yanlış olarak olumsuz değerIendirilmiştir. Olumsuzlar içinde yer alan b gözündekiler kullanılan test tarafından yanlışlıkla

olumlu gösterilmişler; d gözünde yer alanlar ise kullanılan test tarafından olumsuz bulunmuş, olumsuz oldukları dayanak test tarafından da onaylanmıştır. Bu durumda a ve d gözleri uyumlu ve tutarlıdır, iki yöntemle elde edilen sonuç aynıdır. b ve c gözleri uyumsuz ve tutarsızdır, iki yöntemle alınan sonuç farklı olmuştur; b'dekiler yalancı olumlu, c'dekiler yalancı olumsuz kabul edilir.

3.4.2. Duyarlık ve Seçicilik

Dayanak teste, yani kesin doğru olduğu varsayılan sonuçlara göre doğru olumlu ve doğru olumsuz gözlerde bulunan birey sayıları ne denli fazlaysa, kullanılan testin o denli geçerli olduğu kabul edilir. Bunun için de yalın bir orantı ve yüzdeleme uygulanır. Soru ve yanıt kolon bazında okunur: Olumlu sonuçlar kullanılan test tarafından ne oranda doğru saptanmıştır? Bu sorunun yanıtı (a/a+c=Duyarlık)tır. Olumsuz sonuçlar kullanılan test tarafından ne oranda doğru saptanmıştır? Bu sorunun yanıtı da (d/b+d=SeçiciIik)tir. Geçerlilik temel olarak bu iki gösterge ile belirtilir, bunun dışındaki karşılaştırma ve hesaplamalar ayrıntıdır. Uluslararası kaynaklarda duyarlık 'sensitivity', seçicilik 'selectivity' ya da 'specificity' olarak geçer (29).

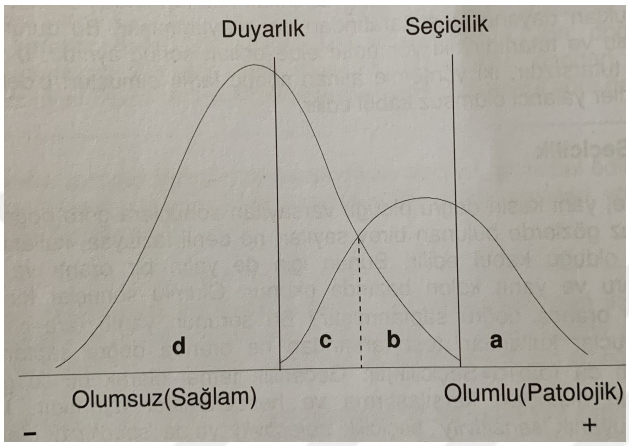
Duyarlık: Bir testin gerçek olgular arasında olguları yakalayabilme gücü
=a/a+c x100 = Gerçek olumlular içinde olumluların saptanabilme yüzdesi

Seçicilik: Bir testin gerçek sağlamlar arasında sağlamları yakalayabilme gücü
=d/b+dx100 = Gerçek olumsuzlar içinde olumsuzların saptanabilme yüzdesi

Duyarlık ve seçiciliğin ikisi de yükseldikçe, geçerliliğin arttığı kabul edilir. Salt duyarlık yüksekse geçerliliğin patolojik olanları ayırma amacıyla kullanılması, salt seçicilik yüksekse geçerliliğin sağlam olanları ayırmakta kullanılmasının uygun olacağı düşünülür. Ancak bir test ya da uygulamanın geçerli sayılması için hem duyarlı hem seçici olması, yani iki ögenin de yüksek olması beklenir.

Şekil 1'de görüldüğü gibi duyarlık ve seçiciliğin ayırdığı özellikler farklıdır. Duyarlığın amacı doğru olumlu (patolojik) olanların tümünü (a, duyarlık çizgisinin sağındaki eğri), seçiciliğin amacı sağlam olanların tümünü (d, seçicilik çizgisinin solundaki eğri) yakalayabilmektir. iki eğrinin ortasında kalan ortak bölge bir kesişme alanıdır, net olarak patolojik ya da sağlam diye ayrılamayanlar bu alanda yer alır.

Kesişme alanında yalancı olumsuzlar solda (c) ve yalancı olumlular sağda (b) yer alır. Duyarlık ve seçicilik yüzde yüze yaklaştıkça bu alan da küçülür ve giderek yok olur. Dört gözlü tabloya uyarlandığında büyük eğrilerden soldaki d, sağdaki a gözlerine karşılık gelir; ortak alanın sol tarafı c, sağ tarafı b gözlerine uyar. Uygulamada amaç daha çok patolojik olanları yakalamaksa duyarlığı yüksek bir test, amaç sağlamları ayırmaksa seçiciliği yüksek bir test yeğlenmelidir.



Şekil 2. Duyarlık ve Seçicilik

Örnek 1: Öksürük, halsizlik, ateş yakınmaları ile başvuran 246 kişide yapılan oskültasyon değerlendirmesinde 141 kişide raller saptanarak pnömoni ön tanısı konmuştur. Kesin tanı konması amacıyla çekilen PA akciğer grafilerinde lezyon aranmış, akciğer grafisi ile bu 141 kişiden 128'inde lezyon görülerek tanı doğrulanmış, ral saptanmayan 105 kişiden de 17'sinde lezyon bulunarak pnömoni tanısı konmuştur. Oskültasyonun akciğer grafisine göre geçerliliği (tanı değeri) aranacaktır (Tablo 5).

Tablo 5. Akciğer grafisine göre oskültasyonun geçerliliği

	Akciğer Grafisi			
		Olumlu	Olumsuz	Toplam
Oskültasyon	Olumlu	128	13	141
	Olumsuz	17	88	105
	Toplam	145	101	246

Örnekte işlem uygulandığı sırayla özetlenmiş, önce kullanılan teknik ola oskültasyondan öncelikle söz edilmiştir. Bu işlem aynı zamanda tabloda satırla gösterilen uygulamadır. işlemin ikinci aşaması olan ve dayanak test olarak uygulanan akciğer grafisi tabloda kolon olarak gösterilmiştir. Tablo düzenlendikten sor dayanak test önem kazanacak, değerlendirme kolonların okunması ile yapılacak Tablo özetle şöyle okunabilir: Dayanak test olan akciğer grafisi ile 145 pnömoni tar konmuş, ön tanı işleminde oskültasyonıa bu hastaların 128'i doğru ola tanınabilmiştir. Akciğer grafisi 101 kişinin hasta olmadığını saptamış, oskültasyonla bunların 88'i doğru olarak yakalanmıştır.

Oskültasyonun duyarlılığı: 128/145x100 = %88.3

Oskültasyonun seçiciliği: 88/101x100 = %87.1

Oskültasyonla pnömoni, kesin tanı yöntemi olan radyolojiye göre %88.3 oranında doğru olarak tanınmış, sağlam kişiler de yine radyolojiye göre %87.1 oranında doğru Olarak ayrılabilmiştir. Oskültasyonun hem duyarlığı, hem seçiciliği oldukça yüksek bulunmuştur. Ülkenin ya da sağlık biriminin hizmet olanaklarına göre radyolojik incelemeye gerek olmadan tanı ve sağaltıma salt oskültasyon sonucu gidilemeyeceği bu veriyle kararlaştırılabilir. Duyarlık ve seçicilik yüzde kırk-elliletde bulunsaydı, oskültasyona güvenme olanağı kalmayacaktı; ikisi de yüzde yüze yakın bulunsalardı, doğrudan 'pnömoni tanısında radyoloji gereksizdir' denebilecehi Duyarlık yüksek, seçicilik düşük bulunsaydı salt hastaları; duyarlık düşük, seçicilik yüksek bulunsaydı salt sağlamları ayırmak için kullanılması gerektiği söylenecekti.

3.4.3. Öngörü Değeri

Duyarlık ve seçicilik araştırmacı için güçlü dayanak noktalarıdır, ancak her zaman araştırmacının gözü önünde değildir. Araştırmacı önce kendi değerlendirmesini ya da testini yapar, doğrulara uygunluğunu bilemediği için doğruya ne denli Ulaşabildiğini merak eder. Öngörü, bir testin bulguları içinde gerçeğin yansıtılma gücünü belirtir. Uygulanan testin olumlu ve olumsuz dedikleri içinde gerçek olumlu ve Olumsuzların oranını gösterir. Uluslararası kaynaklarda 'predictivity' olarak geçer. Son on yıllarda ABD kaynaklarında özellikle kar amacıyla yeni teknik ve ilaçların reklamını yapmak

için kullanılmasıyla gözde olmasına karşın, değişken ve yanıltıcı olması nedeniyle duyarlık ve seçicilik denli güvenilir kabul edilmemelidir.

Duyarlık ve seçicilik, gerçek olumlu ve olumsuzlar içinde tekniğin olumlu ve olumsuzları belirleme gücünü saptar; dayanak ve payda, gerçek olduğu kabul edilen ve kolonda yer alan gerçek olumlu ve gerçek olumsuzdur. Öngörü ise tekniğin içinde olumlu ve olumsuz olarak saptananların ne oranda gerçek bulunduğunu ölçer, payda satırda gösterilen tekniktir. Öngörü'nün açıklanmasında, geçerlilik için kullanılan Şekil 1'den yararlanılacaktır.

Olumlu Öngörü: Tekniğin olumlu buldukları içinde gerçek olguların oranı
= a/a+bx100= Tekniğin saptadığı olgular içinde gerçek olguların yüzdesi

Olumsuz Öngörü: Tekniğin olumsuz buldukları içinde gerçek sağlamların oranı
=d/c+dx100 = Tekniğin saptadığı sağlamlar içinde gerçek sağlamların yüzdesi

Aynı örnekten yararlanarak olumlu ve olumsuz öngörü hesaplanabilir:

Oskültasyonun olumlu öngörü değeri = 128/141x100 = %90.8

Oskültasyonun olumsuz öngörü değeri = 88/105x100 = %83.8

Oskültasyon ile konan pnömoni tanıları %90.8 oranında radyolojik inceleme ile de doğrulanmıştır, öngörülen pnömoniler bu oranda doğrudur. Oskültasyon ile sağlam denen kişilerden %83.8'i radyolojik inceleme ile de doğrulanmıştır, öngörülen sağlamlar bu oranda doğrudur.

Duyarlık ve seçiciliğin ölçülmesinde radyoloji tanısı altın standart olarak ele alınmış, dolayısıyla tam ve gerçek olduğu kabul edilmişti. Kullanılan tanı yönteminin geçerliliği, tam ve gerçek doğru olduğu kabul edilen bir yöntemle kıyaslanarak kararlaştırılmıştı. Öngörü'de ise oskültasyon temel alındığı, yani zaten kesinliği tartışma götüren ve geçerliliği araştırılan bir yöntem doğruymuş gibi kabul edildiği için, öngörünün geçerliliğine güvenmek doğru olmaz.

Öngörünün ikinci bir zayıf yönü değişkenliğidir. Öngörü prevalans ile değişir. b ve d gözlerindeki değerler 1,000 ile çarpılarak prevalans düşürüldükten sonra yapılan Tablo 6'da duyarlık, seçicilik ve öngörü değeri yeniden hesaplandığında değişkenlik belirgin olarak ortaya çıkar:

Tablo 6. Prevalans düşürüldükten sonra akciğer grafisine göre oskültasyonun geçerliliği

		Akciğer Grafisi		
		Olumlu	Olumsuz	Toplam
Oskültasyon	Olumlu	128	13	13,128
	Olumsuz	17	88	88,017
	Toplam	145	101	101,145

Tablo 5'de pnömoni prevalansı (a+c/a+b+c+d 145/246 =) %58.9 bulunmuştu. Bu kez Tablo 6'de prevalans düşürülmüş ve (145/101,145 =) %0.0014'e indirilmiştir. Hesaplanan eski ve yeni veri aşağıdadır.

	Tablo 1	Tablo 2
Prevalans	%58.9	%0.0014
Duyarlık	%88.3	%88.3
Seçicilik	%87.1	%87.1
Olumlu öngörü	%90.8	%0.01
Olumsuz öngörü	%83.8	%99.98

Görüldüğü gibi aynı toplumda prevalans önemli ölçüde düştüğünde duyarlık ve seçicilikte hiçbir fark görülmemesine karşın, olumlu ve olumsuz öngörü değerleri çok büyük oranda değişmektedir. Görülen büyük fark, öngörü değerinin özellikle kanser gibi seyrek görülen olgularda duyarlık ve seçiciliğe göre çok daha az güvenilir olduğunu göstermektedir. Toplumda düşük prevalansta görülen sağlık Olgularında küçük örneklerde yapılan deneylerde öngörü değerinin yüksek bulunabilmesi nedeniyle, tarama testi ('Tarama testi' adıyla sunulan uygulamanın araştırma kavramı ve bilimsellikle ilgisi yoktur. Ancak balta girmemiş ormanlarda yaşayan insanların sağlık sorunlarını saptamak için kullanılabilir. Geçerlilik ve güvenilirlikte kullanılması gereken 'tanı testi' kavramıdır) adı verilen uydurma tanı

yöntemleri, ilaç firmaları tarafından geçerliliği yüksek gibi sunulmakta, gerçek toplumlarda uygulanmaya başlandığında geçerli olmadığı ortaya çıkmaktadır. Uluslararası kaynaklarda 'predictivity' adıyla sunulan araştırmalara bu nedenle güven duyulmamalıdır.

Gerek duyarlık ve seçicilik, gerekse öngörü değerleri yüzde yüz doğru ve kesin değerler değildir. Bunun temel nedeni, bir ölçümün geçerliliğinin ve güvenilirliğinin, daha güvenilir olduğu için kaynak kabul edilen bir başka değer ölçüt alınarak sınanmasıdır. Kıstas alınan ölçüt kesin olmadığı gibi, kıyaslamalar da değişken ve görelidir. Yine de duyarlık ve seçiciliğin, öngörü değerlerine göre çok daha geçerli ve güvenli olduğu kabul edilmelidir.

3.4.4. Olabilirlik Oranı

Olguların elde edilmesinde kesinliği artıran bir değer olarak kullanılır. Geçerliliğin öğeleri olan duyarlılık ve seçicilikten yola çıkan bir kestrim tekniğidir. Uluslararası kaynaklarda ‘likelihood ratio’ olarak geçer. Prevelans, olgunun görülme sıklığıdır. Böylece sağlam kişilerin olumlu (hasta) olma olasılığı ‘prevelans/ (1 – prevelans)’ olarak belirir. Bu mantıkla yola çıkılınca:

Olabilirlik Oranı = Duyarlık / (1 - Seçicilik),

(ya da aritmetiksel olmasa da kavramsal olarak)

Olabilirlik Oranı = Doğru Olumlu / Yalancı Olumlu

olarak ortaya çıkar. Böylece olabilirlik oranı, testin gerçek olumlular arasında doğruları saptama olanağının, gerçek olumsuzlardan yanlış olarak olumlu bulma olanağına oranı, olarak açıklanabilir. Gösterilen iki işlemde de payın ve paydanın aynı olduğuna (duyarlık doğru olumlu, 1 seçicilik yalancı olumlu) dikkat edilmelidir.

Geçerlilik için kullanılan tablodaki örnek için olabilirlik oranı şöyle hesaplanır: Tabloda oskültasyonun duyarlığı 0.883 bulunmuştur, seçiciliği 0.871 olduğu için yalancı olumluluk da 1—0.871 = 0.129'dur. Olabilirlik oranı 0.883 / 0.129 = 6.85 bulunur. Pnömoni ön tanısı konmasında oskültasyonun olumlu sonuç verme olabilirlik oranı 6.85'tir. Başka bir deyişle, oskültasyonun altın standartla konan tanıyı doğru elde etme olasılığı, yanlış elde etme olasılığından 6.85 kat fazladır.

Olabilirlik oranının, tek bir sayıyla gösterilmesi nedeniyle, sağlık bilimlerinde bazen duyarlık ve seçicilik yerine kullanılması yeğlenebilir. Prevalansla değişmesinin beklenmemesi nedeniyle de öngörü değerinden daha önemli kabul edilmelidir.

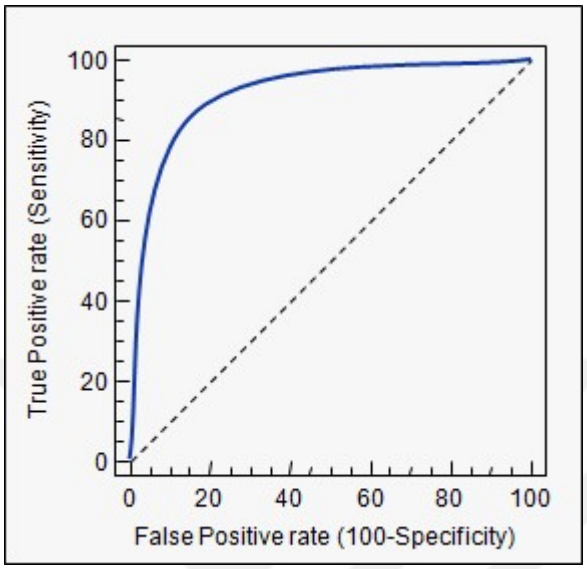
3.4.5. ROC Eğrisi

ROC adı *Receiver Operating Characteristic*'ten gelen bir radar terimidir ve Britanya Savaşı'nda radyo sinyalleriyle elde edilen (doğru) uçak görüntüsünün uçak sanılan (yanlış) bulut görüntüsünden ayrılması temeline dayanır. Ekran bulguları yanlışlıkla buluttan yansıyan sinyallerden arındırıldıkça yakalanan uçak görüntülerinin doğruluğu, yani geçerliliği, o denli artmaktadır. ROC eğrisi bu yaklaşımdan yararlanarak, olabilirlik oranının görselleştirilmesinde ya da bir ölçüm için yeni bir eşik değer belirlenmesinde kullanılır.

İki testin sonuçlarının kıyaslanması duyarlık ve seçicilik'i verir. Akciğer grafisi oskültasyon örneğinde biri altın standart olan iki tanı koydurucu karşılaştırılmış, ikinci yöntemin tanı koymadaki etkinliği duyarlık ve seçicilik aracılığıyla ölçülmüştür. Sözü geçen örnekte veri iki ayrı yöntemle ve sayımla elde edilmiştir. Bazı durumlarda veri ölçüm değerleriyle toplanır ve sayım değerlerine dönüştürülür. Bu uygulama iki ölçüm yönteminin karşılaştırılmasında yapılıyorsa, bir eşik değer uygulanarak, onun altında ve üstünde yer alan veriye sahip olan bireyler sayılır. Tablo ile elde edilen duyarlık ve seçicilik bir grafik üzerine çizilerek kıyaslanabilir. Araştırmacı duyarlık ve seçiciliği hangi noktadan geçirmek istediğini kararlaştırabilir ve grafik üzerine düşey ve yatay birer çizgi çizerek tanı için eşik değerini belirleyebilir. Böylece eşik değeri yükseltip alçaltır ve yalancı olumluları artırmayı göze alarak hastaları mı, yoksa yalancı olumsuzları artırmayı göze alarak sağlamları mı daha fazla elde etmek istediğini seçebilir. ROC eğrisi, seçilen eşik değere göre doğru olumlu (duyarlık) ve yalancı olumlu (1-seçicilik) bulguların grafiğe geçirilmesi ile elde edilir.

Tanı koydurucu eğrinin grafiği kesme noktası tam olarak belli değilse, olabilirlik oranı noktaları ölçülüp eğrileri çizilir. y ekseninde doğru olumlular, x ekseninde yalancı olumlular yer alır. Eğri üzerindeki nokta, grafikte sol üste doğru kaydıkça doğru olumluluk oranı artarak 1'e, yalancı olumluluk oranı azalarak O'a yaklaşır

(Şekil 2). Şekilde A ile gösterilen hoktada duyarlık daha düşük, seçicilik daha yüksek; B noktasında duyarlık yüksek, seçicilik öncekinden düşüktür. ideal ROC eğrisinde oluşan çizim tüm kareyi kapsar ve eğri altında kalan alan 1.0'a ulaşır. Kabul edilebilir en kötü ROC eğrisinde y, 45^0 açıyla oluşan doğrudur.



Şekil 3. ROC Eğrisi

Örnek: Aynı grupta arteryel ve parmak ucu (nabız) kan oksijen doyumu ölçüm değerlerinin karşılaştırıldığı bir Acil Servis araştırması (Yürüktümen A, 2003) verisi, aynı zamanda iyi bir eşik değer örneğidir (Tablo 7). Örnekte biri altın standart olarak kabul edilen iki ayrı yöntemin bir eşik değer altında ve üstünde yer alan veriyi ne ölçüde ayırabildiği incelenmiştir. Eşik değer olarak yaşamsal sınır olan %90 birim kullanılmış, 90'ın altında değere sahip olan risk altındaki hastaları ayırabilme, ölçüt olarak alınmıştır. Arteryel kan oksijen doyumunun altın standart sayılmasıyla verinin ROC eğrisi sonuçları ve buradan yola çıkılarak eşik değer seçimine ilişkin yorum ele alınacaktır.

Tablo 7. Arteryel ve parmak ucu kan oksijen doyumu

	Arteryel oksijen doyumu (%) (Altın Standart)		
Parmak ucu oksijen doyumu		90 altı	90 ve üzeri
	90 altı	24	21
	90 ve üzeri	2	121

168 Yoğun bakım hastasının 26'sının oksijen doyumu 90'ın altında bulunmuştur. Parmak ucu derisi üzerinden yapılan ölçüm, bunların 24'ünü doğru olarak belirlemiştir. 142 hastanın değeri 90 ve üzerinde bulunmuş, parmak ucundan ölçüm 121 'ini doğru yakalayabilmiştir. Parmak ucu kan oksijen doyum oranı ölçümü altın Standarda göre %92.3 duyarlı ve %85.2 seçici bulunmuştur. Klinik olarak önemli olan düşük, yani risk altındaki değeri yakalayabilmek olduğundan, duyarlığın yüksek bulunması, ölçüm yönteminin geçerliliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

ROC eğrisi görüntüsü ve eğrinin altında kalan alanın yüksek oluşu, parmak ucu ölçümlerinin tanı koyduruculuğunun yüksek olduğunun kanıtıdır. Klinik bulgular tersini göstermiyorsa ve destekliyorsa, parmak ucu ölçümü arteryel ölçüm yerine kullanılabilir.

Araştırmacılarda verinin değerlendirilmesi sonucu eşik değer (cut-off Point) elde etme istemi yaygındır. Eşik değer, hastalığın klinik ve laboratuar bulgularıyla ve tümel değerlendirilmesi sonucu elde edilir. Araştırma verisi eşik değeri saptayamaz; eşik değer değiştikçe duyarlık ve seçiciliğin yani tanı koyduruculuğun nasıl değiştiğini göstererek eşik değer seçimine yardımcı olur. Örnek üzerinde kaydırmalarla eşik değer seçimi yaklaşımı açıklanacaktır.

Eğrinin koordinatlarına eşik değer açısından bakılarak farklı eşik değerlerin seçilmesi durumunda duyarlık ve seçiciliğin nasıl değişeceği görülebilir. Araştırmada uygulanan 90 eşik değeri tabloda bulunmadığından en yakın değer olan 89.5'e bakılır: Duyarlık %92.3 ve 1-seçicilik %14.8 (seçicilik %85.2) ile hesap değerleriyle tam uyumludur.

Eşik değer 95.0'a çıkarılırsa -tabloda 94.5'e bakılarak- duyarlık %96.2'ye yükselecek, seçicilik %47.2'ye düşecektir. Eşik değerin yükseltilmesi hastaların yakalanma olasılığını artırmakta, sağlamların ayırılabilme olanağını azaltmaktadır. Eşik değer 87.5'e düşürülürse duyarlık %73.1 'e inecek, seçicilik %90.1 'e çıkacaktır. Eşik değerin düşürülmesi hastaların yakalanma olasılığını azaltmakta, sağlamların ayırılabilme olanağını artırmaktadır. Araştırmacının eşik değer seçimi konusundaki kararı ROC eğrisi tablosu ve seçenekleri yardımıyla, ancak klinik yaklaşım temel alınarak yürütülebilir.

3.4.6. İç Geçerlilik

Araştırmada elde edilen sonuçların araştırma bireylerinin tümüne uygulanabilir olmasıdır. Araştırma planlaması, örnek seçimi, veri toplanması gibi unsurlar araştırma kurallarına göre hazırlanır ve uygulanırsa, derlenen verinin araştırma kapsamındaki herkesi temsil etmesi sağlanabilir. Sonuçların geçerli Olmasında en önemli etken, araştırma koşullarının 'yan tutma'dan arındırılmış olmasıdır. yan tutmama sağlanabildiği ölçüde, iç geçerlilik, bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkende beklenen etkiyi ne ölçüde yaptığını doğru olarak belirleyebilir.

3.4.7. Dış Geçerlilik

Araştırmada elde edilen sonuçların araştırma kapsamı dışındaki daha geniş bir topluma uyarlanabilirliğidir. Genelleme olarak da bilinir. Dış geçerlilikte temel amaç alınan örnekte elde edilen sonucun, evrene genellenebilmesidir. Örneğin temel değişkenler açısından evreni temsil ettiğinin istatistiksel olarak kanıtlandığı durumlarda bu sav bir ölçüde kabul edilebilir olsa da, evrenin tümü Üzerinde yapılmayan hiçbir araştırmanın evreni tümüyle yansıtmayacağı, dış geçerliliğin de tam olmayacağı akılda tutulmalıdır. Bazı araştırmalarda, planlama ya da uygulama hatası olmasa da, incelenen grupların özellikleri nedeniyle dış geçerliliğin sağlanması olanaklı değildir: Yalnız kadınlardan toplanan verinin erkeklere de ya da mutasyonu olan kesimden elde edilen sonuçların mutasyonu olmayanlara da uyarlanamayacağı gibi.

Sonuçların dış geçerliliğinde en önemli etken, örneğin evreni temsil etmesidir. Alınması gereken 'en az örnek büyüklüğü'ne ulaşılır ve diğer örnek seçme koşulları da yerine getirilirse araştırma sonunda elde edilen sonucun evreni temsil olanağı artar. İç ve dış geçerliliğin varlığı araştırma sonuçlarının değerini artırır.

3.4.8. Güvenilirlik (Tutarlılık)

Dört gözlü düzenekte a ve d gözleri 'olumlu x olumlu' ve 'olumsuz x olumsuz' seçenekleri gösterir. Sözgelimi, örnek olarak 'sigara içmexakciğer kanseri olma' birlikteliği alındı ise, sigara içenin kesinlikle akciğer kanseri olacağı, içmeyenin kesinlikle kanser olmayacağı düşüncesinden yola çıkılmaktadır. Normal dağılımda olduğu gibi buradaki değerlendirme de bir varsayımdır, diğer seçeneklerin oluşmayacağı ve tabloda b ve c gözlerinin boş kalacağı üzerine kuruludur. Olasılık hesaplarının dayandırılması gereken temel dikkate alındığında bu yola çıkış mantığını haklı görmek gerekir. Doğal olarak günlük yaşamda bu olasılık öngörüldüğü gibi gerçekleşmez, sigara içmesine karşın akciğer kanseri olmayanlar ile sigara içmemesine karşın akciğer kanseri olanlar da b ve c gözlerinde yerini alır. Hatta bu iki gözdeki sayılar a ve d gözlerindekilerden kat kat fazla olabilir. Yine de, a ve d gözlerinin beklenen veriyi içerdiği ve beklentiyle uyumlu olduğu, bu nedenle tutarlı sayılması gerektiği öngörülür. Özellikle çok gözlü tablolarda, satırlar ve kolonlarda yer alan değişkenlerin sayıları eş ise ve her bir göz için kendisine karşılık gelen satır ve kolon değişkenleri yönünden mantıklı bir ilişki kurulabiliyorsa, tutarlılık hesapları yapmak yerinde olur. Tutarlılık, aynı grubun bireylerinde iki testin elde ettiği sonuçların birbiriyle ne ölçüde uyumlu olduğunu ölçer. Uluslararası kaynaklarda *reliability* olarak yer alır. Tutarlılığın ölçülmesi için tanı yöntemlerinden birinin altın standart kabul edilmiş olması gerekmez.

Dört gözlü tablolarda tutarlılık değerini ölçmek doğru olmamasına karşın, geçerlilik ile ilgili tabloda diğer işlemler gösterildiği için (Tablo 5) tutarlılık da hesaplanarak aşağıda gösterilmiştir.

Tutarlılık: Uyumlu gözlerdeki değerlerin genel değere oranı

= a+d/a+b+c+d x 100 = 128+88/128+13+17+88x 100 = %87.8

Pnömoni tanısı koymada oskültasyon ve direkt radyografi %87.8 oranında tutarlı bulgu vermektedir. Daha doğru bir deyişle, iki tanı yöntemi tanı koymada %87.8 tutarlıdır.

Tutarlılık sağlıkta iki ayrı tekniğin kıyaslanmasında kullanılabileceği gibi, Bilgi-Tutum-Davranış araştırmalarında da sıkça kullanılır.

Tutarlılığın hesaplanmasında kullanılan daha güvenilir bir yöntem, Kappa (κ) dır. Gözlenen tutarlılık olasılığı ile beklenen tutarlılık olasılığının farkının değerlendirilmesi temeline dayanır.

$$\kappa = (P\ gt - P\ bt) / (1 - P\ bt)$$

Formülden şu anlaşılmalıdır: Olasılık hesaplarıyla elde edilebilen bir 'rastlantısal tutarlılık', beklenen değer olarak vardır. Gözlenen tutarlılık, bu beklenen 'olası' değerden anlamlı düzeyde yüksek ise, gerçek bir tutarlılık olduğunu kabul etmek yerinde olur.

Kappa tutarlılık ölçümü, düz tutarlılık ölçümünün beklenen rastlantısal tutarlılığa göre düzeyini göstermesi nedeniyle, daha güvenilir bir yöntemdir (29).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2015 – Şubat 2016 tarihleri arasında Diyarbakır'a Kuzey Irak'tan göçle gelen, daha sonra Midyat'a gönderilen Valiliğin denetimindeki çadır kentte konaklamakta olan erişkin yaş grubundaki yaklaşık 2500 bireyden rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen 100 erişkin dahil edildi. Diyarbakır Valiliği ve Büyükşehir Belediyesi'nden gerekli izinler alınmıştır.

Çalışmaya dâhil edilenlerden çalışma ile ilgili Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu alındı. Katılımcılara demografik bilgilerini içeren form yüz yüze görüşme tekniği ile dolduruldu. PPD tarama testi Monteoux yöntemi ile QuantiFERON®-TB Gold Testi için kan alındıktan sonra yapıldı. Görüşme sonrasında çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılardan, steril koşullar altında 1 cc venöz kan örneği PPD testinden etkilenmemesi için PPD testinden önce alındı. Numune uygun şekilde etiketlenmiş içeriği farklı 3 Cellestis QuantiFERON®-TB Gold Test tüpüne 1'er mL(+/- 0.2) olarak tam kan alındı (Nil kontrol (Gri tüp), TB antijen (Kırmızı tüp), ve Mitogen kontrol (Mor tüp). Antijenler kan alma tüplerinin iç yüzeyine yapıştırıldığından, bu yüzden kan alımından sonra tüpler iyice çalkalandı. En az 10 defa aşağı yukarı haraketle veya alt üst ederek kabın her defasında tüpün iç yüzeyine teması sağlanacak şekilde çalkalanma sağlandı. İnkübasyona konuluncaya kadar tüpler 17-27 derecede tutuldu. Tüpler 37°C'lik inkübatöre dik bir şekilde kondu ve 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyonundan sonra, tüpler 15 dakika 2000 ila 3000 RCF (g)'de santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Santrifüj edilen örnekler üzeri etiketlenmiş birer yeni test tüpüne aktarılarak üzerlerine hasta adı ve hangi tüpe (Nil, TB, mitogen) ait oldukları yazıldı. ELISA kit içeriğinde yer alan konjugat hariç diğer antihuman IFN murine monoklonal antikorla kaplı mikroplaklar, IFN-γ standardı, green dilüent, yıkama tamponu, enzim substrat ve stop solüsyonu çalışmaya başlanmadan 1 saat önce oda ısısına gelmesi sağlandı. Standart etiketinde belirtilen miktardaki distile su ile sulandırıldı ve sulandırılan standart prospektüste belirtildiği şekilde green diluent ile sulandırılarak 4 farklı IFN-γ konsantrasyonu elde edildi. Konjugat, 0.3 ml distile su ile sulandırıldı. Prospektüste yer alan şemaya göre çalışma solüsyonu hazırlandı (Konjugat x 100 Kons + Green Dil). Taze hazırlanan konjugat çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara 50 µl olacak şekilde pipetlendi. Konjugat çalışma solüsyonu içeren

mikroplaklarda belirlenen pozisyonlara 50 µl plazma örnekleri ve 50 µl standart solüsyonları pipetlendi. Pipetleme öncesinde örnek tüpleri karıştırılarak, plazma örneklerinin homojen hale gelmesi sağlandı her bir ELISA çalışmasında standart solüsyonları çift olarak çalışıldı. ELISA Shaker ile mikroplaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı, mikroplaklar üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde oda sıcaklığında 120 dk inkübe edildi. Yıkama tampon solüsyonu distile su ile sulandırılarak hazırlandıktan sonra, otomatik ELISA yıkayıcı ile kuyular 400 µl yıkama solüsyonu ile 7-8 kez yıkandı. Her bir kuyuya 100 µl Enzim Substrat Solüsyonu pipetlendikten sonra ELISA Shaker ile mikroplaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı. Plate'in üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon ilk kuyuya substratın pipetlenmesi ile başlandı ve süre sonunda her bir kuyuya 50 µl Stop Solüsyon pipetlendi. Stop solüsyonunun pipetlenmesinden sonra 5 dk içinde 450 nm ana dalga boyunda (620/650 nm referans filtreleri kullanılarak) mikroplakların optik dansiteleri (OD) okutuldu. Sonuçlar EXCEL'de bir tabloya girildi. Cellestis firması tarafından hazırlanan QFT-GIT Analysis yazılımı kullanılarak bulunan sayısal değerlerden kalibrasyon eğrisi ve sonuçların hesaplanması gerçekleştirildi.

4.3. Araştırma Verilerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) for windows istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken elde edilen kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile, ölçümsel değişkenler ise ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde sunuldu. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare ($\chi 2$) testi ve Mc-Nemar testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alınacak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

Bu çalışmaya Kasım 2015–Şubat 2016 tarihleri arasında Diyarbakır'a Kuzey Irak'tan göç ile gelen, daha sonra Midyat'a gönderilen Valiliğin denetimindeki çadır kentte konaklamakta olan erişkin yaş grubundaki yaklaşık 2500 Ezidi bireyden sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen 100 erişkin dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen bireylerden altısı yanlış ve yetersiz numune alınması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışamaya katılan bireylerin 63'ü (%67) kadın, 31'i (%33) erkek idi. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalaması 49±17,9 idi. Çalışmaya alınan bireylerin hiç birinde BCG skarı saptanmadı. Çalışmaya alınan bireylerin 49'da (%52,1) QuantiFERON®-TB Gold Testi pozitif saptandı. TDT yapılan bireylerin 52'de (%55,3) PPD pozitifliği saptandı. Tüberkülin deri testi sonuçları Tablo 8'de ayrıntılı verilmiştir. TDT endürasyon çapı ile QFT-Plus testi pozitiflik durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir; TDT endürasyon çapı 10 mm'ye eşit veya büyük olanlar bireylerde QFT-Plus pozitif görülme oranı diğer TDT endürasyon çaplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.01$).

Tablo 8. Tüberkülin deri testi sonuçları

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
0 mm	7	7,4
1-4 mm	20	21,2
5-9 mm	15	15,9
10-14 mm	29	30,8
≥15 mm	23	24,4

TDT ve QFT-Plus test sonuçlarının yaş ile ilişkisi değerlendirildi. TDT sonucu > 10 mm üzerinde olan hastaların yaş ortalaması 54,85 ± 15,01, TDT sonucu < 10 mm altında olan hastaların yaş ortalaması41,95 ±18,77 olarak saptandı. Aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,005$). QFT-Plus test sonucu pozitif olan hastaların yaş ortalaması 56,53±14,50 olarak saptandı. QFT-Plus test sonucu negatif

olan hastaların yaş ortalaması 40,98±17,85 olarak saptandı. Aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(p<0,005). İlgili veriler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. TDT / QFT-Plus testinin yaş ile ilgili verileri

	Yaş	
	Ortalama ± ss	P değeri
QFT-Plus negatif	40,98 ± 17,85	<0,005
QFT-Plus pozitif	56,53 ± 14,50	
TDT negatif	41,95 ±18,77	<0,005
TDT pozitif	54,85 ± 15,01	

TDT sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TDT ile taranan erkek hastaların %51,4'de TDT pozitif saptanırken, %48,6'da negatif olarak saptandı. TDT ile taranan kadın hastaların %57,1'de TDT pozitif saptanırken, %52,9'da negatif olarak saptandı. Kadın hastaların TDT sonuçları istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı(p<0,005). İlgili veriler Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Cinsiyet ve TDT ile ilgili veriler

	Erkek		Kadın		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	P değeri
Pozitif	16	51,4	36	57,1	<0,005
Negatif	15	48,6	27	52,9	

QFT-Plus test sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde QFT-Plus ile taranan erkek hastaların %51,4'de QFT-Plus pozitif saptanırken, %48,6'da negatif olarak saptandı. QFT-Plus ile taranan kadın hastaların %52,4'de QFT-Plus pozitif saptanırken, %47,6'da negatif olarak saptandı. Kadın hastaların QFT-Plus sonuçları istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı(p<0,005). İlgili veriler Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Cinsiyet ve QFT-Plus ile ilgili veriler

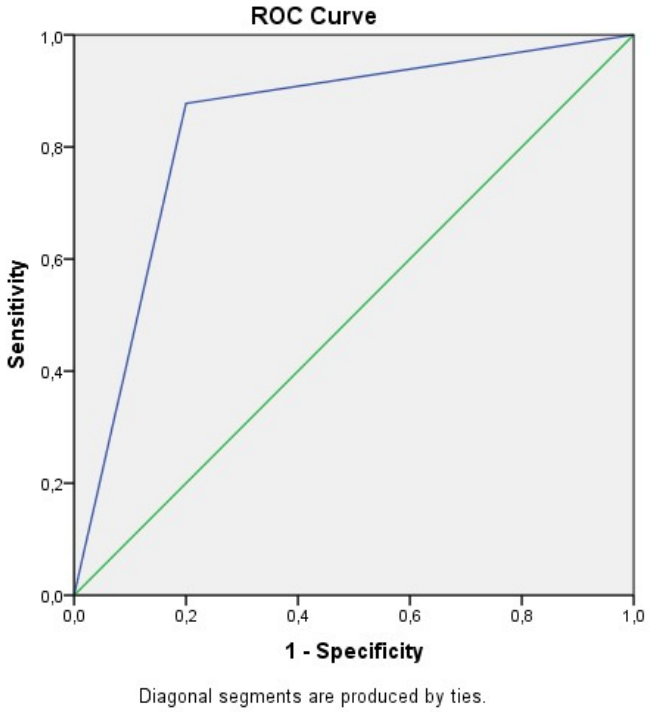
	Erkek		Kadın		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	P değeri
Pozitif	16	51,4	33	52,4	<0,005
Negatif	15	48,6	30	47,6	

Çalışmaya alınan bireylerin TDT ve QFT-Plus sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 43'ünde (%45,7) her iki test pozitifliği birlikte saptandı. TDT pozitif olan 9 bireyde QFT-Plus testi negatif bulundu. QFT-Plus pozitif olan 6 bireyde TDT testi negatif bulundu. Çalışmaya alınan bireylerin TDT ve QFT-Plus sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 36'da (%38,2) her iki test negatifliği birlikte saptandı. Test sonuçları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. TDT ve QFT-Plus sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi

		TDT		
		Pozitif	Negatif	Toplam
QuantiFERON®-TB Gold Testi	Pozitif	43	6	49
	Negatif	9	36	45
	Toplam	52	42	94

QuantiFERON®-TB Gold Testinin PPD'ye göre geçerliliği değerlendirildiğin de Sensitivitesi %82,6, Spesifitesi %85,7 olarak bulundu. QuantiFERON®-TB Gold Testi olumlu öngürü değeri %87,7 iken, QuantiFERON®-TB Gold Testi olumsuz öngürü değeri %80 olarak bulundu. İlgili ROC eğrisi Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 4. ROC Eğrisi (Eğri altında kalan alan: 0.839)

6. TARTIŞMA

Bu çalışmayı planlarken yapmış olduğumuz literatür araştırmalarında incelediğimiz, çalışmaların çoğuna göre, bu konu ile ilgili en az üç adet önemli unsur bulunmaktadır. Öncelikle, toplumsal bir perspektif ile değerlendirildiğinde, göçmenlerde LTBE'yi tespit ve tedavi etmek için yürütülen tarama programları önemli sağlık ve ekonomik getirilere yol açmaktadır. İkinci olarak, tek basamaklı bir QFT-Plus test protokolü, göçmenlerde LTBE taraması için en uygun maliyetli stratejidir. Üçüncü olarak, daha yüksek TBC insidansı olan ülkelerden gelen genç göçmenleri hedeflemek, taramanın maliyet etkinliğini arttırmaktadır (30-32).

Bununla beraber yapmış olduğumuz literatür araştırmalarında çeşitli kısıtlılıklar ve olası yanlılıklar da dikkate alınmalıdır. Çalışmaların çoğunluğunda en maliyet-etkin LTBE tarama stratejisi olarak bildirilen QFT-Plus test protokolü kullanımının tüm bağlam/yargı alanlarında gerçekten bu özelliğini koruyup korumadığını bilememekteyiz. Çünkü bu durum, ülkelere özel tedavi süreçlerine ve maliyetlere doğrudan bağımlıdır. Ayrıca, maliyet etkinliğine ilişkin kapsayıcı ve genelleştirilebilir bir sonuç çıkarabilmek için her çalışmayı nitel veya nicel olarak ağırlıklandırabilme kriterlerine sahip değiliz (10).

Özellikle gelişmiş ülkelerde göçmenlerin ülkeye ilk girişlerinde yeni gelen göçmenlerin aktif TB taraması için ülkeye girişte PA AC grafisi çekilmesi ve değerlendirilmesi zorunlu halde tutulmuştur. Makalelerin çoğunda amaç, aktif TB için hâlihazırda devam etmekte olan PA AC tabanlı taramaya ek olarak LTBE taramasının da eklenmesinin maliyet-etkinliğini tanımlayabilmeye yöneliktir. Ülkemize giriş yapan göçmenlere maalesef PA AC grafisi ile aktif TB taramaları rutinde yapılmamaktadır (10,33,34). Bu durum göçmenlerde yüksek prevalansa sahip olan TB'un sağlıklı toplumlar için risk oluşturmakta, aynı zamanda aktif TB gelişmesi açısından da göçmenler de risk altında olmaktadır. Bizde bu çalışmamızda çadırkentlerde yaşayan Ezidi mültecilerin hem LTBE açısından taramalarını yapmak hem de PPD ve QFT-Plus maliyet ve uygulanabilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Göçmen nüfusun LTBE taramasının maliyet etkinliği diğer düşük endemik ülkelerde de değerlendirilip araştırılmalıdır. Her ne kadar çoğu çalışmada LTBE'yi tespit ve

tedavi etmek için tarama programlarının toplumsal bir bakış açısı altında önemli sağlık ve ekonomik faydalara yol açtığı tespit edilmiş de olsa, başka bazı çalışmalarda olumsuz sonuçlara varıldığı görülmektedir (35).

Metodolojik farklılıkların ekonomik değerlendirme çalışmalarının sonuçlarını nasıl etkilediğinin önemi, LTBE tanısı için QFT-Plus testlerinin maliyet-etkinlik analizini inceleyen yakın zamanlı bir sistematik derlemede gösterilmiştir (10). Bu çalışmaya göre, farklı sonuçlara ulaşılmasına neden olabilecek faktörlerinden bazıları şunlardır: derlemeye hangi çalışmaların dâhil ediliyor olduğu, maliyet yaklaşımındaki tutarsızlıklar, etkinliğin göstergesi olarak QALY'nin (Quality AdjustedLife Year) kullanılıyor olması ve yazarların sunum ve yorumlama şekli.

Oxlade O. ve ark. yaptıkları bir çalışmada PA AC grafisi ile aktif TB için tarama yapılmasının en maliyet etkin strateji olduğunu ve QFT-Plus'ın da ülkeye ulaşan göçmenleri gözlemlemekteki en az maliyet etkin yol olduğunu bildirirlerken (11), Pareek M ve arkadaşları ise tek basamaklı QFT-Plus ile taramanın verimini artırıp maliyet etkinliğini sağlayabilmek adına zorunlu PA AC grafisi uygulamasını savunmaktadırlar (12).

Oxlade O ve ark. Gelen göçmenler arasında çok düşük bir LTBE prevalansı varsayarlarken (% 0,08–2,1) (20), Pareek M ve ark. ise LTBE tedavisinin yüksek bir oranla tamamlandığını kabul ettiler (% 85) (12) ve bu farklılıkların sonucunda farklı sonuçlara ulaşılması da elbette ki normal olacaktır. Program koşullarına bağlı kalınarak gerçekleştirilen çalışmalarda gösterilmiştir ki, özellikle de daha kısa süreli ve denetimsiz doz (regimen) uygulamaları takip edildiğinde, LTBE tedavisinin tamamlanma oranı Pareek ve arkadaşlarının çalışmasında kabul ettikleri orandan çok daha düşük olmalıdır. Göçmenlerde üç ay boyunca haftalık olarak uygulanan rifapentin artı isoniazid gibi kısa süreli doz uygulamalarının tamamlanma oranlarının ve maliyet etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarını görmek oldukça faydalı olacaktır (10,36).

Göçmenlerde aktif TB vakalarında görülen tanısal gecikme, esas olarak hastaların sağlık sistemine gecikmeli girişi ile ilgilidir ve bu da hastalığın toplumdaki diğer bireylere bulaşmasının nedenlerindendir. Dolayısıyla göçmenlerle ve toplumun geneliyle düzenli ve zamanlı iletişimi sağlayacak girişimler oldukça önemlidir (10,37). Bununla birlikte, gözden geçirilen ekonomik modellerin çoğunun varsaydığı

gibi, göçmenlerde LTBI taraması ve tedavisi, aktif TB vakalarını önleyecek ve sorunu kökünden çözecektir. Bizde bu amaçla göçmenlerde TB taraması yaparak erken dönemde LTBE saptayarak erken tedaviye ulaşımlarını sağladık. Yapmış olduğumuz çalışmada tarama sonucu 69 birey de PDD ve/veya QFT-Plus pozitifliği saptandı. Bunun üzerine göçmenlere sağlık hizmeti sunan yetkililere gerekli bilgilendirme yapılarak, risk grubundaki bireylerin Tüberküloz tanı ve tedavi rehberine göre erken dönemde tedavi almaları sağlandı.

Hindistan'da sağlık çalışanlarına yönelik yapılan bir çalışmada 719 hastane çalışanı arasında QFT-Plus testi ile TDT testi arasındaki uyum (TDT 10 mm ve üzeri) %81 olarak bulunmustur. BCG asılı kisilerdeki bu iki test arasındaki uyum %80,4 bulunmustur (32). Bizim çalışamızda da bu sonuçlara yakın sonuçlar elde ettik.

TB taramalarında QFT-Plus testinin TDT'den farklı olarak ikinci bir vizit gerektirmemesi, TDT'de oldugu gibi booster etkisinin olmaması ve TDT'ye göre özgüllügünün yüksek oluşundan dolayı ve tekrarlanabilme özelliğinden dolayı şüpheli temas riski olan bireylerin LTBE açısından takibinde kullanılımı önerilmektedir (10,38). Bizim çalışmamızda da mülteciler arasında yüksek QFT-Plus test pozitifliği bu bilgiyi desteklemektedir.

Convers ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalısmada TDT endurasyon çapı ile QFT-Plus test pozitifliği arasındaki cevap korele (spearman katsayısı 0.45 p=0,0001) saptanmıstır (40). Bizim çalışamızda da TDT endürasyon çapı 10 mm'ye eşit veya büyük olanlar bireylerde QFT-Plus pozitif görülme oranı diğer TDT endürasyon çaplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.01$).

IFN-γ araştırması temeline dayanan testlerin spesifite ve sensitivite açısından yapılan karşılaştırma çalışmaları farklılıklar göstermektedir. IFN-γ araştırması temeline dayanan daha yüksek spesifite, *M. Tuberculosis* temasında testin etkilenmemesi, daha önce uygulanmış BCG aşısı ve NTM ile kısmen daha düşük çapraz reaksiyon göstermesi gibi TDT'ye oranla birçok üstünlüğü bulunmaktadır. Tüm bunlardan dolayı IFN-γ araştırması temeline dayanan testlerin yanlış pozitif sonuçları azaltarak gereksiz tedavileri ve yan etkileri azaltabilir (6,8).

Göç eden bireylerin yaşadıkları yerlerde sağlık hizmetlerinin yetersiz olması ve mevcut olan hizmetlerede ulaşımın kısıtlı olması da göçmenlerde sağlık sorunlarının giderek artmasına neden olmaktadır (15). Jongeneel-Grimen ve ark.'nın Hollanda'da

yaptıkları bir çalışmada; göçmenlerin sahip oldukları sosyo-demografik özelliklerinin sağlık durumlarını direkt etkilediği belirtilmektedir (32).

Gerçek epidemiyolojik veriler gösteriyor ki yavaş da olsa küresel TB yükü azalmaktadır. Bu azalma hem küresel düzeyde (27,28) hem de sanayileşmiş ülkelerde görülmektedir. Ayrıca yerli popülasyonlar için de geçerlidir (27). Bu senaryoya göre, LTBE için tarama verimi zamanla azalacak, ancak tanı ve tedavi ile insidansın azaltılmasına katkı giderek artacaktır.

Gittikçe büyüyen ortak kanıya göre, düşük ve orta gelirli ülkelerde TB kontrolündeki ilerleme sadece TB kontrolü, tanısı ve tedavisi programlarının güçlendirmesine yönelik yatırımlara değil, aynı zamanda hastalığa ilişkin sosyal belirleyicilere tedbir alınmasına da bağımlıdır 10,27-29). TB insidansını azaltabilmek için TB'nin artışına neden olabilecek epidemik ve sosyal koşullar da hedeflenmelidir. Bunlar komorbiditeler, madde kullanımı, TB salgınının seyrini ve bu risk faktörlerine maruz kalmayı belirleyen sosyal ve ekonomik koşullardır (4,8,27). Bu gerçeklik, büyük oranda dezavantajlı sosyo-ekonomik koşullarda yaşayan ve yüksek risk faktörü taşıyan göçmenlerde TB'nin kontrolü için oldukça önemlidir. Bu perspektifle; göçmenlere yönelik önlemler, TB'nin eliminasyonu gibi iddialı bir hedefe ulaşabilmemiz için kritik öneme sahiptir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

QFT-Plus testi ile yapılan arastırmalarda testlerin spesifitesi ve sensivitesi farklılıklar göstermektedir. QFT-Plus testinin TDT ile karşılaştırıldığında daha yüksek özgüllüğe sahip olması, BCG aşılamasından etkilenmemesi, Non tüberküloz mikobakteriler ile çarpraz reaksiyon vermemesi, TDT'nin uygulama zorlukları ve endürasyon çapının ölçümündeki okumaya bağlı farklılıklar gibi faktörlerden etkilenmemesi TDT'ye göre avantajlı görünmektedir. QFT-Plus testi ile yapılan taramalarda yanlıs pozitif sonuçları azaltarak gereksiz tedavileri ve yan etkileri azaltabilir. Bu araştırma sonucunda fayda sağlayacağı düşünülen öneriler aşağıda sunulmuştur.

1- Göçmenlerin ülkeye ilk girişlerinde TB açısından tarama yapılmalı ve risk grubundaki bireylerin erken dönemde tedavi almaları sağlanmalıdır.

2- Özellikle sağlık çalışanları ve göçmenlerde uygulama kolaylığı nedeni ile QFT-Plus testi ile LTBE taraması yapılmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Codecasa LR, Ferrarese M, Penati V, et al. Comparison of tuberculin skin test and Quantiferon immunological assay for latent tuberculosis infection. Monaldi Arch Chest Dis 2005;63:158-162.
2. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comprasion of Tuberculin Skin Test and New Spesific Blood Test in Tuberculosis Contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:65-69.
3. Kunimoto D, Der E, Beckon A. Use of the Quanti FERON-TB Gold test to confirm latent tuberculosis infection in a Canadian tuberculosis clinic. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:726-730.
4. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL. Comparison of a Whole Blood Interferon gamma assay with Tuberculin Skin Testing for Detecting Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. JAMA 2001;286:1740-1747.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Türkiye'de Tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Rekmay Matbaası, Ankara. 2003: 50-60.
6. Tüberküloz enfeksiyonu araştırılan çocuklarda Tüberkülin cilt testi ve quantiferon-tb gold in tube testinin karşılaştırılması. S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2016, İstanbul (Danışman: Uz. Dr. Lida BÜLBÜL).
7. Kılınç Bulut Z. Diyarbakır Çadırkentte kalan 15-49 yaş kadınların doğurganlık algısı, hepatit B, C ve tetanoz seroprevelansının araştırılması. D.Ü Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilimdalı, Uzmanlık Tezi, 2016, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. Ali CEYLAN).
8. Varan Ö. Anti-TNF tedavisi öncesi latent tüberküloz taramasında tüberkülin deri testi ile interferon-gama salınım testinin karşılaştırılması. H.Ü Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, Uzmanlık Tezi, 2013, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Sedat KİRAZ).
9. Kılıç L, Deveci F, Turgut T, Koçdemir E, İlhan N. Aktif ve Latent Tüberkülozlu Olguların Tanısında Tüberkülin Deri Testi ile Quantiferon-TB Gold In Tube Testinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. Fırat Tıp Dergisi

2011;16(2):60-66.

10. Zammarchi L, Casadei G, Strohmeyer M, et al. A scoping review of cost-effectiveness of screening and treatment for latent tubercolosis infection in migrants from high-incidence countries. BMC Health Services Research 2015;15:412.
11. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(1):16–26.
12. Pareek M, Bond M, Shorey J, Seneviratne S, Guy M, White P, Lalvani A, Kon OM. Community-based evaluation of immigrant tuberculosis screening using interferon γ release assays and tuberculin skin testing:observational study and economic analysis. Thorax. 2013 Mar;68(3):230-9.
13. Brassard P, Steensma C, Cadieux L, Lands LC. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. Pediatrics. 2006;117(2):148–56.
14. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. N Engl J Med. 2002;347(23):1850–9.
15. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, Menzies D. Comparison of cost-effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2079–86.
16. Porco TC, Lewis B, Marseille E, Grinsdale J, Flood JM, Royce SE. Costeffectiveness of tuberculosis evaluation and treatment of newly-arrived immigrants. BMC Public Health. 2006;6:157.
17. J Hardy AB, Varma R, Collyns T, Moffitt SJ, Mullarkey C, Watson JP. Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: the QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants from high burden countries. Thorax. 2010;65(2):178–80.
18. Iqbal AZ, Leighton J, Anthony J, Knaup RC, Peters EB, Bailey TC. Costeffectiveness of using Quantiferon Gold (QFT-G)(R) versus tuberculin skin test (TST) among U.S. and foreign born populations at a public health

department clinic with a low prevalence of tuberculosis. Public Health Nurs (Boston, Mass). 2014;31(2):144–52.

19. Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh Jr CR. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):590–601.
20. Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. PLoS One. 2013;8(3):56044.
21. Matteelli A, Casalini C, Raviglione MC, El-Hamad I, Scolari C, Bombana E, et al. Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1653–5.
22. Sterling T, Munsiff SS, Frieden TR. Management of latent tuberculosis infection in immigrants. N Engl J Med. 2003;348(13):1289–92.
23. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, et al. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculous infection in the United States. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(12):1531–7.
24. Gagliotti C, Resi D, Moro ML. Delay in the treatment of pulmonary TB in a changing demographic scenario. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(3):305–9..
25. Mor Z, Kolb H, Lidji M, Migliori G, Leventhal A. Tuberculosis diagnostic delay and therapy outcomes of nonnational migrants in Tel Aviv, 1998-2008. Euro Surveill. 2013;18(12):20433.
26. M Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013;41(1):140–56.
27. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011.
28. European Centre for Disease Control and Prevention, World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. In: Surveillance report. Stockholm: European Centre for Disease Control and Prevention; 2012. p.73–97.
29. Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma ve Çözümleme. 3. Basım, Dokuz Eylül Üniversitesi Yayın Komisyonu Yayını, İzmir, 2013, s:90-105.
30. Rasanathan K, Sivasankara Kurup A, Jaramillo E, Lonnroth K. The social

determinants of health: key to global tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(2):30–6.

31. Pareek M, Watson JP, Ormerod LP, Kon OM, Woltmann G, White PJ, et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: a multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. Lancet Infect Dis.2011;11(6):435–44.
32. Jongeneel-Grimen B, Droomers M, Stronks K, Kunst AE. Migration does not enlarge in equalities in health between rich and poor neighbourhoods in The Netherlands. Health & Place. 2011;17:988–995.
33. Dockrell HM, Weir RE. Whole blood cytokine assays-a new generation of diagnostic tests for tuberculosis Int J Tuberc Lung Dis 1998;2:441-442.
34. Connell TG, Curtis N, Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children Thorax. 2006;61(7):616-20.
35. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in The Gambia. Clin Infect Dis 2004;38:966-73.
36. Kobashi Y, Obase Y, Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. Clin Infect Dis. 2006;43(12):1540-6.
37. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL. Comparison of a Whole-Blood Interferon gamma assay with Tuberculin Skin Testing for Detecting Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. JAMA 2001;286:1740-1747.
38. Buddle BM, De Lisle GW, Pfeffer A, Aldwell FE. Immunological responses and protection against Mycobacterium bovis in calves vaccinated with a low dose of BCG. Vaccine 1995;13:1123-1130.
39. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, et al. Tuberculinpurified protein derivative, MPT-64- and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:934-937.
40. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NM. Comparison

of a tuberculin interferon-assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of Human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1997;176:144-150.

41. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health. 2011;101(4):654–62.

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Raporu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

34

KARAR

Doç. Dr. Recep TEKİN, Arş. Gör. Dr. Zehra KILINÇ BULUT isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Diyarbakır çadırkentte kalan erişkinlerde tüberküloz tarama testi olarak PPD ve Quantiferonun karşılaştırılması" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Comparison of a quantiferon-tb gold in tube test with tuberculin skin test in adults living in tent cities of Diyarbakir" planned by Recep TEKİN, Zehra KILINÇ BULUT has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 25.12.2015	Saat (Hour): 13:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Aydın ECE	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hst.	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç.Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

9.4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

اختيـــار فـــى الحريـــة كامل ولكـــم . (الطبيـــة التجربـــة) بـــيالـط البحـــث هذا فـــى المشـــاركة ايضـــا انتـــم عليكـــم نعـــرض . التطـــوع أساس علـــى قـــائم (البحـــث لهذا الخضـــوع) المشـــاركة بـــأن علمـــا ، المشـــاركة عدم او المشـــاركة قبل اتخاذكم قرار المشاركة فى هذا البحث الطبي نود اعلامكم ببعض المعلومات حول هذه التجربة الطبية التى ستخضعون لها.بعد قرائتكم وفهمكم لهذه المعلومات اذا اردتم المشاركة والخضوع لهذا البحث الطبي الرجاء توقيع الاستمارة.

سبب دعوتكم للمشاركة فى هذا البحث هو اكتشاف (تحديد) وجود ميكروبات في عينات الدم المأخوذة منكم وسيتم البحث والتدقيق باستخدام اختبارات وتحاليل ميكروبيولوجية. علما انه لن يتم استخدام عينات الدم التابعة لكم في اي بحث او غرض اخر غير الوارد اعلاه.

اذا اقررتم موافقتكم على الخضوع لهذا البحث فسوف تقوم المساعدة الباحثة الدكتورة زهرة بولوت (05054882663) بالقيام باختبارات وابحاث على عينات الدم الخاصة بكم متعلقة بامراض التيتانوس والتهاب الكبد. لن يتم تحصيل اي مبلغ منكم ولن يتم الدفع لكم مقابل مشاركتكم وخضوعكم لهذا البحث الطبي .

الفوائد الممكن تحقيقها من هذا البحث:انه وبواسطة القيام بهذه التحاليل والابحاث سنكون قد حددنا مدى قوة مناعتكم(حصانتكم)لهذه الميكروبات المسببة لمرض التيتانوس والتهاب الكبد.معرفة الوضع الحالي لمناعتكم ضد هذه الامراض مهم جدا لسلامة صحتكم وحماية البيئة المحيطة بكم من هذه الامراض وخاصة انه يمكن منعها بواسطة اللقاح(التطعيم) .في هذا البحث حسب حاجتكم المناعية سيساعد الاطباء في متابعة حالتكم الصحية. كما ويمكنكم رفض الخضوع لهذا البحث الطبي والتحاليل الطبية.والخضوع لهذا البحث حسب رغبتكم التامة وفي حال رفضكم لن يطرأ اي تغيير فى التعامل معكم وفي حال قبولكم ايضا يمكنكم سحب موافقتكم وطلب توقيف هذا البحث في اي مرحلة من مراحله.

اقرار المريض (توضيح القبول)

لقد تم ابلاغي من قبل الباحثة الدكتورة زهرة بولوت (05054882663) في جامعة دجلة ،قسم الصحة العامة ، انه سيقام بحث طبي وتم ابلاغي بالمعلومات والتفاصيل المتعلقة بهذا البحث الوارد فى الاعلى.وبعد معرفة هذه البيانات لقد تم دعوتي للخضوع لهذا البحث الطبي. اذا قمت بالخضوع لهذا البحث فاني اؤمن واثق بانه سيتم الحفاظ على سرية بياناتي فى فترة البحث بكل اهتمام وتقدير من طرف الطبيب القائم على البحث.ولقد تم تطميني فى موضوع حماية بياناتي الشخصية اثناء هذه الابحاث الطبية.

في اثناء سير البحث الطبي يمكنني ان انسحب من البحث وبدون ابداء اي سبب (لكن لتجنب وضع الباحثين فى وضع صعب فاني ادرك ان ابلاغي لهم انسحابي قبل التجربة سيكون افضل).

وفي حالة عدم رغبتي فى المشاركة في هذا البحث فانه تم ابلاغي بانه لن يتم استخدام بياناتي من اجل اي عمل او بحث . ويمكن للباحث ان استبعادي في حالة ومع شرط عدم الحاق اي ضرر على حالتي الصحية.

وبالنسبة لمصاريف البحث الطبي فاني لا اتحمل اي عبء او مسؤولية مالية ولن يتم صرف اي مبلغ لي مقابل مشاركتي وخضوعي للبحث الطبي.

في حالة تطور او ظهور اي مشكلة صحية للخاضع للبحث الطبي ناتجة عن تطبيقات البحث بشكل مباشر او غير مباشر ،فانه تم تقديم ضمان لي بتقديم جميع اشكال التدخلات الطبية اللازمة (بدون ان اتحمل اي مسؤولية مالية متعلقة باي شكل من اشكال المداخلة الطبية)

**انا غير مجبر على الخضوع والمشاركة لهذا البحث الطبي ولي الحرية في عدم المشاركة .واقر ايضا انه لم اتعرض لاي موقف يجبرني على المشاركة فى هذا البحث. وكل من الموافقة والمشاركة هم بارادتي واختياري .

** بعد الاطلاع وقراءة التفاصيل الموضحة وفهم ما جاء فيها وبعد فترة محددة من التفكير المستقل فاني اتخذت قرار المشاركة (الخضوع) لهذا البحث الطبي . واقبل الدعوة للمشاركة بكل رضا وتحت مسمى التطوع.....

الاسم ،

اسم: العائلة :

التاريخ :

التوقيع :

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Em pêşnîyar dikin ku hûn jîtevîvêlêkolînê bibin. Ditevlêbûn û tevlênebûnavêlêkolînê de hûn serbest in. Tevlêbûnaxebatêli ser bingehadildarîyê ye. Berî ku hûn biryaraxwebidin em dixwazinweagahdarbikin. Piştîwe ev nivîsxwend û hûn têgihiştin û webiryaratevlêbûnavêxebatê da, formêdagirin û destnîşanbikin. Jibo em liçendcureyênmîkrobêndinimûneyênxwînawe de bigerin em dixwazin hûn tevîvêxebatê bibin. Nimûneyênxwînawedêjibo tu armanc û lêkolînên din neyênbikaranîn.

Heke hûn bixwazintevîvêxebatê bibin **KarmendaLêkolînê Dr. Zehra Kilinç Bulut(0 505 488 26 63)**dêdinimûneyênxwînawe de lêkolîn û lêgerînênli ser mîkrobênnexweşîyênzerik(hepatît) û tetanosêbike. Jibo hûn tevîvêxebatê bibin dê tu pere(dirav) jiweneyêxwestin û neyêdayîn.

Di encama lêkolîn û nirxandinêndiçarçoveyavêxebatê de; hûn ê têbigihênkubedenaweçiqasî kare xwelihemberînexweşîyênzerik û tetanosêbiparêze. Pêzanîna asta xweparastinabedenawe a lihemberîvannexweşîyênkumeriv kare biaşîyêpêşîlêbigirejibotendirustîyawe û a kesênliderdorawegelekî baş e. Di encama vêxebatê de xebatkarênaşîyê dikin dêpêzanibinkupêdivîyaweçiqasîjikîjanaşîyêheye. Hûn bixwazin hûn karin tevîvêxebatê nebin. Ne bixwestinawe be kes wetevîvêxebatênake. Heke hûn nexwazintevîvê bibin kes dilêxwejiwenahêledê tu guherînditêkilîyêndinavberawe û peywirdaran de çê nebin.Wekî din gavaku hûn tevîvêxebatê bibin, kîngêdilêwebixwaze hûn karin dev jitevlêbûnavêxebatêberdin.

Beyana KesêTevlêkar

Birêz**KarmendaLêkolînê Dr. Zehra Kilinç Bulut(0 505 488 26 63)**ez diderbarêvêxebatapizîşkîkudêjialîyêBeşaZanînê a Sereke a Tendirustîya Gel, FakulteyaTibê, ZanîngehaDîcleyê(Dicle Üniversitesi, Tıp Fakultesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı) bê kirin de ez agahdar kirim. Piştîagahdarkirinêjibo ez wekî "beşdar" ango "tevlêkar" tevîvêxebatê bibim ez hatim vexwendin. Heke ez tevîvêxebatê bibim, ez bawer dikim kupeywirdarênvêxebatêdêdipêvajoyavêxebatê de,dimijaraagahîyêndivêdinavberamin û bijîşkan de bimînin de baldar û rêzdar bin û nehêlin ev agahîwerineşkerekirin. Jimin re hat gotinkudêdibikaranînaencamênvêlêkolînêa bi armanca perwerde û zanînêde agahîyêndiderbarêmin de neyêneşkerekirin û bawerîyaminbivêyekê hat.

Ez hatim agahdarkirinkudipêvajoyameşandinaxebatênvêprojeyê de kîngêdilêminbixwazebêyînîşandana tu sedemanez karim xwejivêxebatêvekişînim. (Lê ez pêzanimkujibolêkolînerênvêxebatêkaribinbêastengîxebataxwebimeşînindivê berî vekişînê ez wanagahdarbikim.) **Wekîdin jimin re hat gotinkugava ez nexwazimdêdaneyênmindilêkolînê de neyênbikaranîn.**Bişerdêkubandorekeneyînîli ser tendirustîyamingênebe, ez karim liderveyîvêxebatêbêmhiştin.

Dipêvajoyameşandinavêxebatê de ez nakevim bin tu barênaborî û kes ê tu pereyan nede min. Jimin re hat gotinkudipêvajoyameşandinavêxebatê de rasterast an ne rasterastbandorekeneyînîlitendirustîyamingêbibe, jibo ev bandor ûencamênneyênîjiholêbênrakirinçipêwist be dêbê kirin û ez ê nekevim bin barekîaborî. Ez ne bêgav im kutevîvêxebatê bibim û ez karim tevîvêxebatê nebim. Jibo ez tevîvêxebatê bibim tu kesî zor nedaye min.

Piştînirxandinêminbiserêxwebiryaraxwe da ku ez wekî "tevlêkar(Donor)" tevîvêxebatê bibim. Bivêvexwendinê ez gelekîkêfxweşbûm û ez dipejirînimku ez ê bikêfxweşî û dildarîtevîvêxebatê bibim.

Nav û paşnavêtevlêkar

Dîrok û Destnîşan

10. ÖZGEÇMİŞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Recep	**Soyadı**	Tekin
DoğumYeri	D.Bakır	**DoğumTarihi**	22.06.1978
Uyruğu	T.C.	**Tel**	04122488002
E-posta	rtekin@dicle.edu.tr		

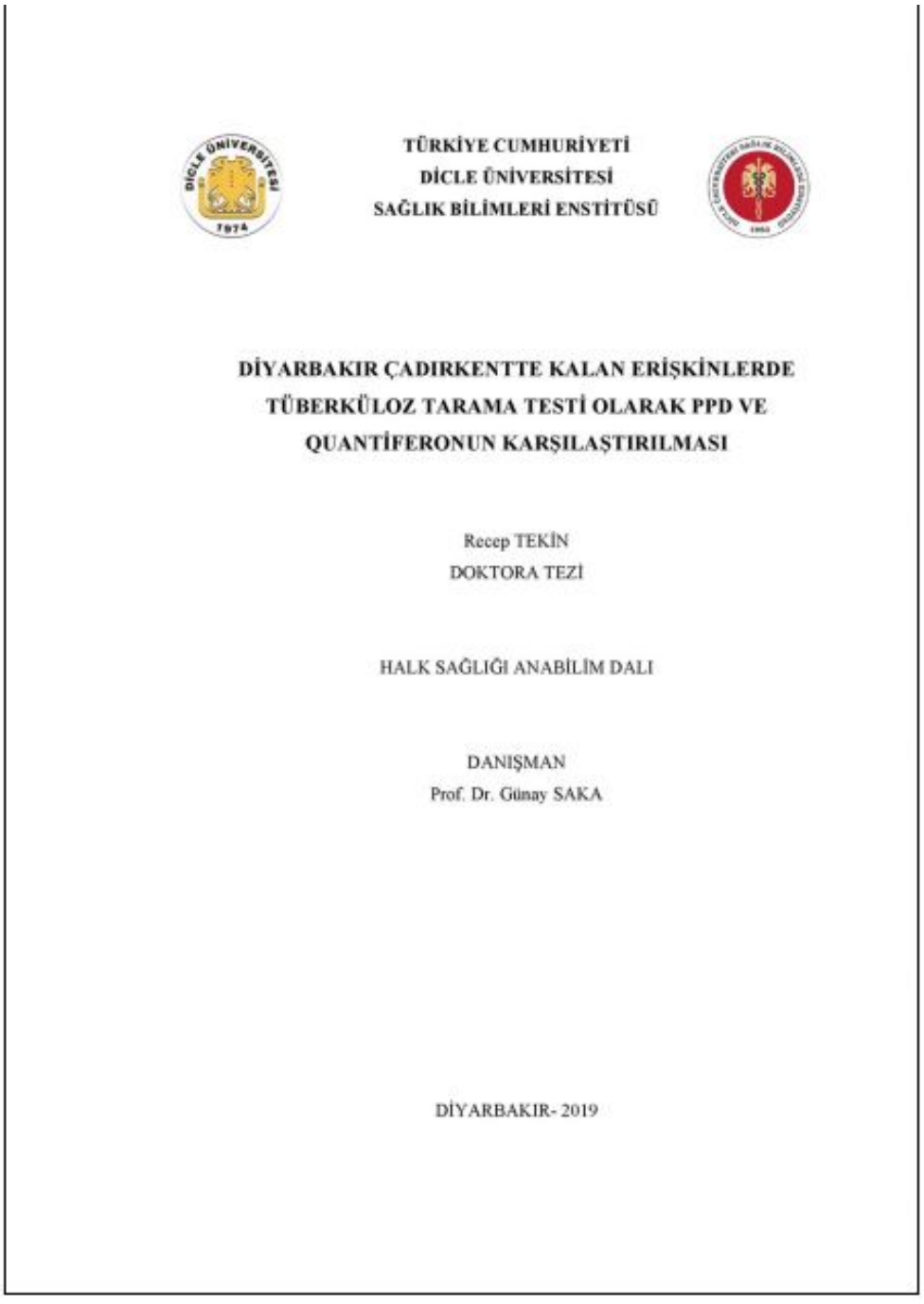
EĞİTİM DÜZEYİ

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Dicle Üniversitesi	1997-2003
Y. Lisans	Tıp Fakültesi	Dicle Üniversitesi	1997-2003
Doktora/S.Yeterlik	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Dicle Üniversitesi	2003-2009
Doktora	Halk Sağlığı	Dicle Üniversitesi	2012-

İŞ DENEYİMİ

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Dicle Üniversitesi	1997-2003
Y. Lisans	Tıp Fakültesi	Dicle Üniversitesi	1997-2003
Doktora/S.Yeterlik	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	Dicle Üniversitesi	2003-2009
Doktora	Halk Sağlığı	Dicle Üniversitesi	2012-

11. İNTİHAL RAPORU



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYARBAKIR ÇADIRKENTTE KALAN ERİŞKİNLERDE TÜBERKÜLOZ TARAMA TESTİ OLARAK PPD VE QUANTİFERONUN KARŞILAŞTIRILMASI

Recep TEKİN
DOKTORA TEZİ

HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Günay SAKA

DİYARBAKIR- 2019

DİYARBAKIR ÇADIRKENTTE KALAN ERİŞKİNLERDE TÜBERKÜLOZ TARAMA TESTİ OLARAK PPD VE QUANTİFERONUN KARŞILAŞTIRILMASI

Yazar Recep Tekin

Gönderim Tarihi: 30-May-2019 12:22PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1137796827
Dosya adı: tez_son.doc (423.5K)
Kelime sayısı: 7630
Karakter sayısı: 51250

DİYARBAKIR ÇADIRKENTTE KALAN ERİŞKİNLERDE TÜBERKÜLOZ TARAMA TESTİ OLARAK PPD VE QUANTİFERONUN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%19	%15	%9	%11
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	www.firattipdergisi.com İnternet Kaynağı	%4
2	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	%3
3	www.verem.org.tr İnternet Kaynağı	%2
4	Submitted to Izmir Katip Âelebi Âniversitesi Öğrenci Ödevi	%2